

ZUR TOXIZITÄT DES GRISEOFULVIN

nach der Literatur von 1967 bis 1977

von

RUDOLF MÜNCH-ABWANDNER, geb. MÜNCH

aus

Scheinfeld



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546211_0053

Aus dem Institut für Rechtsmedizin

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. Dr. H. B. Wuermeling

ZUR TOXIZITÄT DES GRISEOFULVIN

nach der Literatur von 1967 bis 1977

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

RUDOLF MÜNCH-ABWANDNER, geb. MÜNCH

aus

Scheinfeld

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. W. Kersten
Referent: Professor Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.1980

DISPOSITION

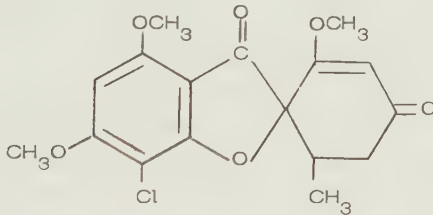
	Seite
A Einleitung	1
B Resorption und Stoffwechsel	3
I Allgemeines	3
II Absorption, Metabolismus und Exkretion von ¹⁴ C-Griseofulvin beim Menschen	4
III Plasmakonzentration	6
IV Kinetik	9
V Biologische Verfügbarkeit von "ultramicrosize Griseofulvin" (Gris-Peg ^R) beim Menschen	9
C Wirkungsspektrum	14
I Allgemeines	14
II Verhütung experimentell erzeugter mensch- licher Dermatophytosen	16
III Griseofulvintherapie bei Lichen Planus	19
IV Griseofulvin bei Raynaud's Phänomen	22
D Dosierung und Anwendung	24
I Einzeltagesdosis von Griseofulvin bei Pilz- infektionen	24
E Toxische Wirkungen	25
I Tierversuche	25
1. Teratogenese	25
a) Versuche mit Katzen	25
b) Versuche mit Ratten	29
2. Kanzerogenese	33
3. Sonstige Nebenwirkungen im Tierversuch	38

II	Nebenwirkungen bei der Behandlung von Patienten ...	53
1.	Haut	53
a)	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	53
b)	Allergisches Exanthem	53
c)	Candidiasis	55
d)	Porphyrie	57
e)	Lupus erythematodes	59
f)	Sensibilisierung der Haut	61
g)	Onychomykose	62
h)	Stevens-Johnson - Syndrom	62
i)	Herpes zoster	63
2.	Blut, Urin und Stuhl	63
a)	Porphyrin in Blut, Urin und Stuhl	63
b)	Chronische Myelose	64
c)	Antagonismus zu Warfarin	66
d)	Änderung der Antikoagulantientoleranz	72
3.	Leber	72
a)	fragliche Schädigung	72
b)	Intrahepatische Cholestase	72
4.	Augen	75
5.	Niere	76
6.	Spermiogenese	77
7.	Embryotoxizität und Schwangerschaft	77
8.	Zentralnervensystem und Nervensystem	80
a)	Toxische Enzephalitis	80
b)	Griseofulvin und Dysgeusia	81
c)	Psychotische Symptome	82
d)	Zentralnervöse Erscheinungen	82
F	Diskussion	85
G	Zusammenfassung	92
H	Literaturverzeichnis	93

A) EINLEITUNG

Griseofulvin wurde 1939 erstmals von Oxford, Raistrick und Simonart aus *Penicillium griseofulvum* gewonnen. 1946 gelang die Isolierung aus *Penicillium janczewski* durch Brian, Curtis und Henning. Zur therapeutischen Verfügung steht es seit 1959, also seit 18 Jahren (Meyers, Jawetz und Goldfien 1975, Osment 1969, Hu-ber 1975).

Griseofulvin ist (+) 7-Chlor-2',4,6-trimethoxy-6'-methyl-spiro [benzofuran-2(3H), 1'-(2') cyclohexen] -3,4'-dion mit der folgenden chemischen Strukturformel:



Die Summenformel lautet $C_{17}H_{17}ClO_6$.

Griseofulvin ist ein weißes bis schwach gelbliches Pulver mit einer Teilchengröße von 5 bis über 30 μm , nahezu geruchlos und geschmacklos. Es löst sich kaum in Wasser, Methanol und wasserfreiem Äthanol, jedoch ist es löslich in Chloroform und Tetrachloräthan. Der Schmelzpunkt liegt bei 218-224⁰C. Die spezifische Drehung beträgt +354 bis +364⁰.

Um die Identität zu prüfen, werden ca. 5 mg Substanz in 1 ml H₂SO₄ gelöst und ca. 5 mg pulverisiertes Kaliumdichromat hinzugefügt. Es kommt zu einer weinroten Verfärbung (Europäisches Arzneibuch 1975).

In der Bundesrepublik Deutschland ist Griseofulvin (WHO) unter

den Namen Fulcin^R und Likuden^R im Handel. Andere Bezeichnungen sind Curling factor, Grisofulvin, Griseofulvin (BP), Biogrisin (FP), Delmofulvina, Fulvicin, Greosin, Gricin (in der DDR seit 1962), Grifulvin, Grifulin, Grisactin, Griséfuline, Grisovin, Grisio, Grysto, Lamoryl und Sporostatin (Ippen 1968, Fürtig und Kaben 1968). Relativ neu ist Gris-Peg^R, "die neue 1/2-Dosis von Griseofulvin", eine Zubereitung, die ultrafein zerkleinerte Partikel von Griseofulvin enthält, welche schneller und vollständiger resorbiert werden (Kallet und Aaron 1976).

B) RESORPTION UND STOFFWECHSEL

I. Allgemeines

Mehrere Autoren wie Hildick-Smith (1972), Meyers, Jawetz und Goldfien (1975), Bedford, Busfield, Child, MacGregor, Sutherland und Tomich (1960), Bedford, Child und Tomich (1959), Duncan, MacDonald und Thornton (1962) und Platt (1970) haben sich mit Resorption und Stoffwechsel von Griseofulvin befaßt.

Die Resorption hängt weitgehend vom physikalischen Zustand ab und wird durch fettreiche Mahlzeiten gefördert. Griseofulvin wird im Gastrointestinaltrakt mit Ausnahme des Kolon resorbiert. Eine ausreichende Resorption durch die Haut ist nicht gewährleistet und auch nicht beschrieben. Griseofulvin zeigt eine besondere Affinität zu Keratin, wodurch das Pilzwachstum im Keratin gehemmt wird und neugebildete Haare und Nägel so frei von Infektionen sind. Es erfolgt ein rascher Abbau in der Leber, so daß nur geringe Mengen des unveränderten Griseofulvin mit Urin und Faeces ausgeschieden werden. In der Leber wird Griseofulvin zu 6-Demethyl-Griseofulvin demethyliert, welches dann über die Niere eliminiert wird. Die biologische Halbwertszeit ist individuell verschieden und mit 9 - 21 h angegeben.

Es wurde auch gezeigt, daß der Abbau des Griseofulvin beschleunigt ist, wenn zur gleichen Zeit Barbiturate verabfolgt werden. Eine mögliche Erklärung dafür ist, daß Barbiturate Abbauprozesse in der Leber induzieren, die auch gegenüber Griseofulvin aktiv sind.

Nach Osment 1969 ist Griseofulvin selbst ein Enzyminduktor in der Leber, der den Abbau anderer Pharmaka beschleunigt.

II. Absorption, Metabolismus und Exkretion von ^{14}C -Griseofulvin beim Menschen

In der folgenden Studie von Lin, Magat, Chang, McGlotten und Symchowicz (1973) wird die Pharmakokinetik und der Metabolismus von ^{14}C -Griseofulvin im menschlichen Plasma und Urin nach oraler Gabe betrachtet.

5 gesunde männliche Freiwillige stellten sich zu dieser Studie zur Verfügung. Nachdem über Nacht gefastet worden war, bekam jeder eine Einzeldosis von 472 mg ^{14}C -Griseofulvin oral in wäßriger Lösung. Bis 4 h nach Drogeneinnahme war jegliche Nahrungsaufnahme untersagt. Plasma, Urin und Faeces wurden in bestimmten Zeitintervallen gesammelt und bis zur Analyse eingefroren. Die Werte der Gesamt- ^{14}C -Radioaktivität und des ^{14}C -Griseofulvin im menschlichen Plasma zeigt die Abbildung 1.

Beide Werte erreichten nach 4 h mit 2,4 und 1,0 $\mu\text{g/ml}$ Plasma ein Maximum. 8 h nach Drogeneinnahme verliefen die beiden Kurven parallel. Die Halbwertszeit für ^{14}C -Griseofulvin betrug $22,0 \pm 0,7$ h und die der Gesamtradioaktivität $22,3 \pm 1,4$ h. Diese Werte errechneten sich aus der Eliminationsphase zwischen 6 und 72 h nach Drogeneinnahme.

Bezogen auf die Rate der Urinausscheidung wurde eine Eliminationshalbwertszeit von 20 h sowohl für die Gesamtradioaktivität und 6 DMG (6-Desmethylgriseofulvin) bestimmt. Bei der Messung der Gesamtradioaktivität, ausgeschieden im Urin, zeigte sich, daß ca. 50 % einer Oraldosis von ^{14}C -Griseofulvin im Urin ausgeschieden wird und letztlich 50 % absorbiert werden.

In vorliegender Studie ist 6-DMG der Hauptmetabolit von Griseofulvin und stellt 84 % der Gesamtradioaktivität im menschlichen Urin dar. 4-DMG (4-Desmethylgriseofulvin) und andere kleine Metaboliten machen die restlichen 16 % aus. Der Hauptmetabolit

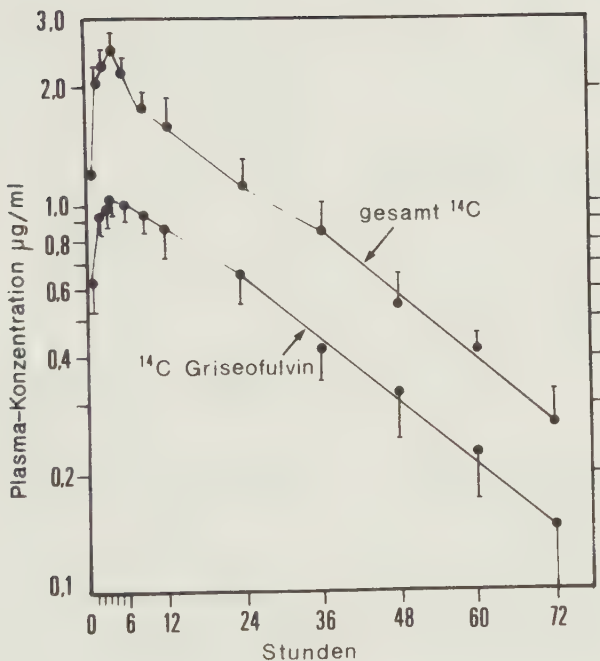


Abb. 1 : Werte der Gesamtradioaktivität und von Griseofulvin im menschlichen Plasma nach einer oralen Einzeldosis von ^{14}C -Griseofulvin (472 mg oder 113 μg).
(Mittelwert $\pm$ Standardabweichung von 5 Personen).

6-DMG wurde im Urin sowohl in freier als auch in konjugierter Form ausgeschieden. In 0 - 72 h Sammlungen von Urin betrug das Verhältnis freier zu konjugierter Form 1,24 .

In der Literatur waren bislang keine Daten über Griseofulvinausscheidung in den Faeces aufgetaucht. In dieser Studie fand man jedoch, daß 36 % einer Oraldosis in den Faeces ausgeschieden wurde. Die Gesamtausscheidung in Urin und Faeces innerhalb von 5 Tagen betrug schließlich 86 % der eingenommenen Dosis.

Man kann aus dieser Studie schließen, daß Griseofulvin nach oraler Gabe einigermaßen gut resorbiert wird.

III. Plasmakonzentration

Platt (1970) benutzte 10 gesunde Freiwillige zu einer einfachen Parallelstudie. 5 bekamen 500 mg Fulcin jeden Tag um 9³⁰ Uhr vormittags für einen Zeitraum von 14 Tagen. Die restlichen 5 bekamen 4 x 125 mg Fulcin 125 14 Tage lang jeden Tag um 9.30 , 13.30, 18.30 und 23.30 Uhr.

Die Plasmawerte wurden zu verschiedenen Zeiten am 1. und 14. Tag gemessen. Eine Ruhepause von 14 Tagen wurde gewährt, bevor die 2 Gruppen getauscht wurden. Das Resultat zeigt die Tabelle 1.

Es gab keinen Unterschied zwischen den Plasmamittelwerten jeder Zubereitung 1 h nach der ersten Dosis, aber nach 3 h waren die Werte bei der 500 mg-Dosis doppelt so hoch. Die zweite 125 mg-Dosis wurde 4 h nach der ersten Dosis verabfolgt, und 3 h später waren die Plasmawerte identisch mit den Konzentrationen, die man 7 h nach der Einzeldosis von 500 mg gefunden hatte. 24 h nach Beginn der Behandlung waren die Plasmamittelwerte der 4 x 125 mg-Gruppe (1,44 µg/ml) nahezu um 50 % höher als die bei der 1 x 500 mg-Gruppe (0,98 µg/ml). Am 14. Tag bestand jedoch kein

Tabelle 1 : Griseofulvinkonzentrationen im Plasma Freiwilliger

Versuchs- person	Plasma-Konzentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$). Stunden nach Dosisaufnahme									
	Tag 1					Tag 14				
	1	3	5	7	24	1	3	5	7	24
(Behandlung: 1 x 500 mg Tablette/Tag)										
DS	0,34	0,74	0,66	0,62	0,74	0,74	0,08	0,83	0,87	0,67
HM	0,12	0,78	0,65	0,69	0,48	0,66	0,92	1,12	0,99	0,79
RY	0,10	1,37	1,49	1,37	-	0,99	1,28	2,00	1,82	0,72
RB	0,03	0,79	1,08	0,88	1,00	0,91	1,60	2,14	2,03	1,06
BR	0,36	1,29	1,09	1,01	0,97	1,25	1,81	1,94	1,65	0,97
AW	0,17	0,95	1,12	1,20	0,77	1,68	2,15	1,79	1,67	1,21
JN	0,34	0,60	0,77	0,86	1,03	0,98	1,21	1,47	1,35	1,06
PR	0,34	0,60	0,69	0,69	0,95	1,28	1,51	0,99	1,21	0,78
CC	0,34	2,66	2,40	2,66	1,72	2,24	2,97	2,60	2,97	1,70
JD	0,34	1,12	0,77	1,29	1,12	2,25	2,57	3,31	2,32	2,10
(Behandlung: 4 x 125 mg Tabletten/Tag) ^{x)}										
DS	0,77	0,69	0,95	1,03	1,38	1,37	1,77	3,29	2,18	1,42
HM	0	0,26	0,69	0,95	1,03	1,24	1,31	1,24	2,01	1,46
RY	0,52	0,86	0,69	0,77	-	1,30	1,00	0,93	1,00	1,38
RB	0,69	1,03	0,69	1,46	1,29	2,00	2,14	2,38	-	2,11
BR	0,17	0,52	0,77	1,20	1,89	2,36	1,95	1,92	2,24	0,99
AW	0,19	0,35	0,97	1,01	1,25	1,12	1,48	1,28	2,26	0,44
JN	0,31	0,44	0,52	0,69	1,66	1,65	1,58	1,61	1,38	0,68
PR	0,11	0,58	0,42	0,94	0,82	0,90	0,80	0,87	1,06	0,74
CC	0,15	0,13	1,29	1,33	2,06	1,05	1,35	1,35	1,32	1,48
JD	0,35	0,94	1,43	1,14	1,55	2,64	2,74	2,74	3,07	2,25

x) 1 x 125 mg Tablette wurde nach 0, 4, 8 und 13 1/2 Stunden während einer 24-Stundenperiode, die um 9.30 Uhr vormittags begann, verabfolgt.

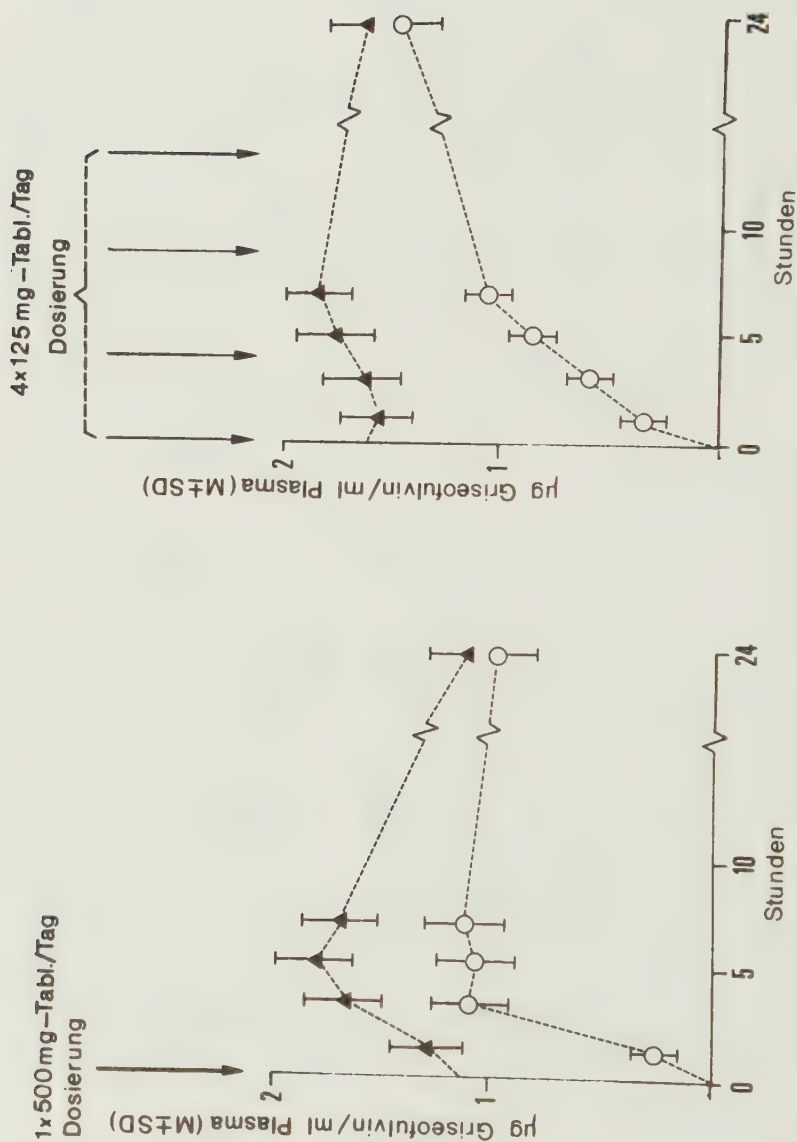


Abb. 2 : Mittelwerte des Plasmakonzentrationsverlaufs

signifikanter Unterschied mehr. Da eine Behandlung mit Griseofulvin in den meisten Fällen aber länger als 14 Tage dauert, kann man daraus schließen, daß die Wirksamkeit nicht verschlechtert wird, wenn man statt $4 \times 125 \text{ mg}$ eine Einzeldosis von $1 \times 500 \text{ mg}$ Griseofulvin/Tag gibt.

IV. Kinetik

Eine ähnliche Studie war 1968 schon von Rowland, Riegelman und Epstein durchgeführt worden. Die Studie beinhaltet einen intravenösen und einen oralen Teil.

i.v.- Studie: 5 gesunde Freiwillige, 35-48 Jahre alt, bekamen Griseofulvin intravenös verabreicht, gewöhnlich in 2 verschiedenen Dosen, die mindestens 1 Woche auseinander lagen. Die Dosis von Griseofulvin, 90-180 mg (3-6 ml PEG 300), wurde i.v. mittels einer Salzlösung eingetropft.

Orale Studie: Dieselben Freiwilligen nahmen 0,5 g micronisiertes Griseofulvin auf nüchternen Magen, wobei 3 h lang keine Nahrung aufgenommen werden durfte.

In der oralen Studie berichtet Rowland über eine etwas kürzere Plasmahalbwertszeit als in der vorhergehenden Studie (9,5 - 21,0 h). Außerdem betrug das Verhältnis freier zu konjugierter 6-DMG 1,86 , in der oralen Studie 1,53 .

V. Biologische Verfügbarkeit von ultramicrosize Griseofulvin (Gris-Peg^R) beim Menschen

Anhand von 2 Studien an Freiwilligen prüften Barnett und Bianchine (1975), ob sich die Absorption durch besonders feine Griseofulvin-Partikel verbessert. Das Durchschnittsalter lag zwischen 21 und

50 Jahren. An der ersten Studie nahmen 36 männliche Freiwillige teil; es handelte sich um einen doppelten Blindversuch.

An der 2. Studie nahmen 11 Freiwillige (männl.) teil; diesmal an einem Doppelblindversuch.

Studie 1 : 36 männliche Freiwillige wurden zufällig auf 3 Gruppen aufgeteilt. Gruppe A (12 Personen) erhielt eine orale Einzeldosis von 500 mg microsize Griseofulvin. Gruppe B (12 Personen) erhielt 2 x 125 mg ultramicrosize Griseofulvin-Tabletten (Peg-6000). Gruppe C (12 Personen) empfing 4 x 125 mg ultramicrosize Griseofulvin-Tabletten.

Alle bekamen das Mittel früh um 8 Uhr mit etwas Wasser. Die Blutentnahme zur Bestimmung der Griseofulvinkonzentration im Plasma wurde nach 0 ; 1/2 ; 1 ; 2 ; 4 ; 6 ; 8 ; 10 ; 12 und 24 h nach oraler Aufnahme durchgeführt.

Studie 2 : 11 männliche Freiwillige nahmen an dieser Studie teil. Es wurde in 2 Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe bekam eine Einzeldosis von 500 mg microsize Griseofulvin mit 4 - 6 Unzen Wasser. Gruppe 2 bekam eine Einzeldosis von 250 mg Gris-Peg^R ebenfalls mit etwas Wasser. Dies war der erste Versuchstag. Am 9. Versuchstag, nach einer Pause vom 3.-8. Versuchstag, wurden die Personen getauscht und erhielten die 2. Versuchsdosis. Die Griseofulvinkonzentration im Plasma wurde nach 0, 1/2, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48 und 72 h nach oraler Aufnahme bestimmt.

In beiden Studien durfte kein konkurrierendes Medikament eingenommen werden. Bis 4 h nach Medikation durfte keine Nahrung aufgenommen werden.

Ergebnis: Eine Einzeldosis von 250 mg ultramicrosize Griseofulvin hat im wesentlichen den gleichen Peak in der Plasmakonzentration, die gleiche Zeit, in der der Peak erreicht wird, und die gleiche Fläche unter der Plasmawertekurve wie sie mit der Einzeldosis von 500 mg microsize Griseofulvin erhalten werden können (siehe Abbildung 3).

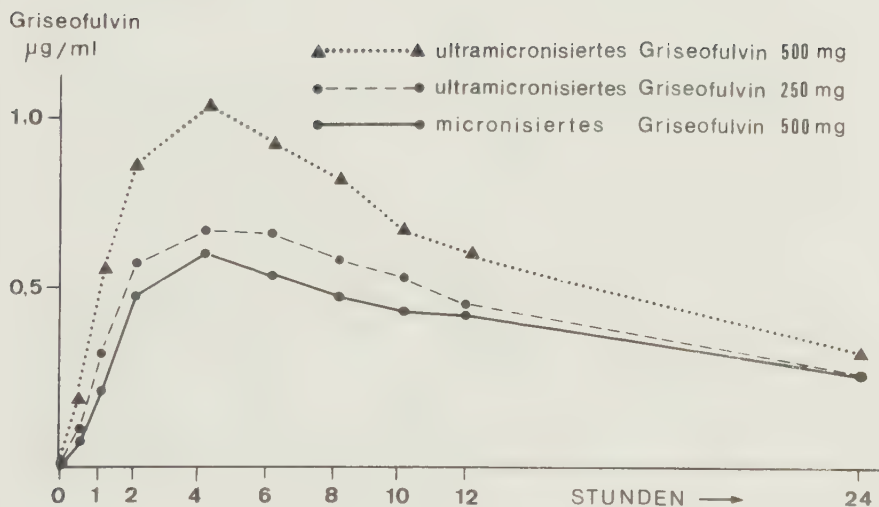


Abb. 3 : Plasmakonzentration von Griseofulvin ($\mu\text{g/ml}$) nach einer oralen Einzeldosis (Studie 1)

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Werten bei beiden Medikationen. Bei der Gabe von 500 mg ultramicrosize Griseofulvin als oraler Einzeldosis waren die Plasmawerte deutlich erhöht gegenüber der 500 mg-microsize Griseofulvin-Dosis.

Studie 2 : Auch hier verhielten sich 250 mg ultramicrosize und 500 mg microsize Griseofulvin-Dosis im wesentlichen gleich (siehe Abbildung 4).

Die numerischen Werte der biologischen Verfügbarkeit beider Studien sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. In beiden Studien wurden keinerlei Nebenwirkungen beobachtet.

Tab. 2 : Zusammenfassung der numerischen Werte für die biologische Verfügbarkeit aus beiden Studien.

Biologische Verfügbarkeit - Durchschnittswerte						
Studie Nr.	N	Gruppe	Orale Dosis (mg)	Zeit bis zum Peak (h)	Peak-Plasma-Wert ($\mu\text{g/ml}$)	Fläche unter der Plasma-Kurve ($\text{h } \mu\text{g/ml}$)
1	12	A	500	4,00	0,65	9,89
	12	B	250	4,67	0,80	11,18
	12	C	500	4,17	1,15	15,11
2	11	I	500	6,10	0,51	14,36
	11	II	250	3,70	0,60	12,88

- A = Microsize Griseofulvin - 500 mg
- B = Ultramicrosize Griseofulvin - 250 mg
- C = Ultramicrosize Griseofulvin - 500 mg
- I = Microsize Griseofulvin - 500 mg
- II = Ultramicrosize Griseofulvin - 250 mg

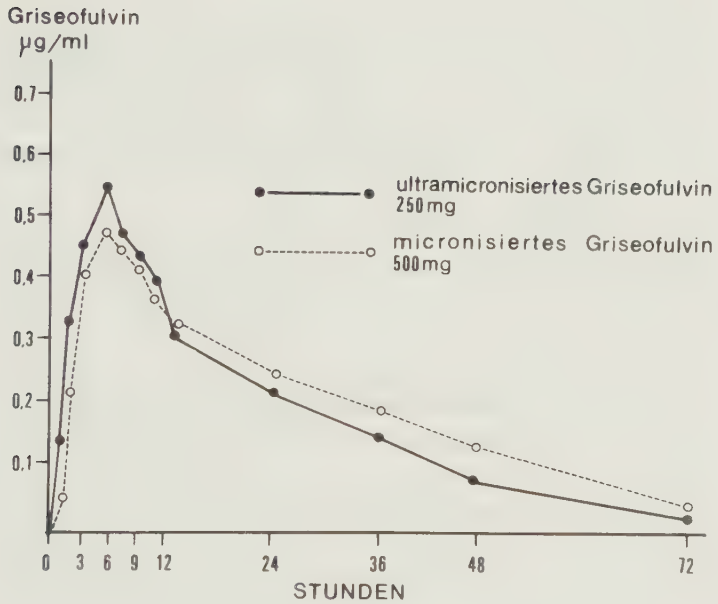


Abb. 4 : Plasmakonzentration von Griseofulvin ($\mu\text{g/ml}$)
nach einer oralen Einzeldosis (Studie 2).

C) WIRKUNGSSPEKTRUM

I. Allgemeines

(Mutschler 1975, Osment 1969, Hildick-Smith 1972, Janke 1966, Götz 1962, Gartmann 1963, Giordano 1972, Mitchell und Mitchell 1959, Fergusson, Logan und Derblay 1960, Immel und Schmidt 1968, Williams 1960, Hargreaves 1960, Meinhof 1965, Nolting, Fegeler, Ludwig und Plischewski 1975).

Griseofulvin ist nur gegen Dermatophyten und nicht gegen andere menschenpathogene Pilze wirksam. Vor der Griseofulvintherapie sollte deshalb grundsätzlich eine kulturelle Pilzdiagnose zur Unterscheidung zwischen Faden- und Sproßpilzen gemacht werden.

Griseofulvin ist das erste oral wirksame antifungale Antibiotikum, das durch Beeinträchtigung der Nucleinsäuresynthese hauptsächlich fungistatisch wirkt. Indikationen sind somit Hautpilzkrankungen, die durch Dermatophyten (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) hervorgerufen werden. Weiterhin wirkt es bei Angina pectoris, symptomatisch bei Schulter-Hand-Syndrom (antiphlogistischer Effekt) und bei Sklerodermie. Bei der Onychomykosenbehandlung zeigte sich eine periphere Kreislaufwirkung des Griseofulvin. Subjektive und objektive Besserung bei Fällen mit diffuser und progressiver Sklerodermie, die auf die Lösung arterieller Gefäßspasmen unter der Griseofulvintherapie zurückgeführt wird, wurde beobachtet.

Mykosen der Kopfhaut (*Tinea capitis*), hervorgerufen durch *Trichophyton rubrum*, - *mentagrophytes*, *Microsporum audonii* und - *canis*, lassen sich durch Griseofulvin behandeln. Bei dem durch *Trichophyton schoenleinii* hervorgerufenen Favus der Kopfhaut ist eine Therapie mit Griseofulvin ebenfalls erfolgreich. Weitere Anwendungsgebiete sind Mykosen der Haut wie *Tinea corporis*, - *manus*, - *pedis* und - *cruris* sowie Nagelmykosen (Onychomykosen).

Zu den Onychomykosen wäre folgendes zu sagen (Meinhof 1976):

Sie können hervorgerufen werden durch Dermatophyten, die auf Griseofulvin ansprechen, und durch Schimmelpilze und *Candida albicans*, die sich beide als resistent gegen Griseofulvin erwiesen haben. Bei der durch Dermatophyten verursachten Onychomykose kommt es zu einer Infektion der Nagelplatte vom distalen Rand her, die vor allem die mittleren und unteren Nagelschichten, sowie die verhornten Anteile des Nagelbettes betrifft. Der Nagel wird gelb und zerfällt, die Nagelplatte hebt sich ab; es resultiert eine völlige Destruktion des Nagels. Prinzipiell kann eine durch Dermatophyten hervorgerufene Onychomykose durch Griseofulvin ausgeheilt werden, vorausgesetzt, daß das Nagelwachstum erhalten ist. Es werden jedoch unter Umständen sehr lange Behandlungszeiten benötigt. Bei Onychomykosen der Füße werden deshalb fast immer Nagelextraktionen gemacht. Da viele Patienten mit einer Onychomykose an Durchblutungsstörungen leiden, ist die gleichzeitige Verordnung peripher vasodilatierender Medikamente eine wirksame Unterstützung der Griseofulvintherapie. Man sollte damit eine Woche nach Behandlungsbeginn einsetzen, da Griseofulvin selbst einen gewissen vasodilatierenden Effekt zeigt. Um Reinfekten und Rezidiven vorzubeugen, sollte man am Ende der Behandlung eine Textil- und Schuhdesinfektion durchführen lassen. Außerdem empfiehlt sich die Benutzung desinfizierbarer Gummisandalen beim Besuch von Schwimmbädern, Sportanlagen, Aufenthalt in Hotels usw. Nach Gartmann (1963) beträgt die Behandlungsdauer mindestens 4 Wochen, bei Onychomykosen 6 - 12 Monate und länger. Blank und Roth wiesen 1959 nach, daß Griseofulvin gegen Candidainfektionen und tiefe Mykosen (Aktinomykose, Blastomykose, Chromoblastomykose, Histoplasmosis, Coccidioidomykose und Cryptococcosis) unwirksam ist. Griseofulvin wird daher von Goldman (1970) und Heite (1972) als Schmalband-Antibiotikum bezeichnet, das nur auf eine kleine Gruppe von Fadenpilzen wirkt. Man sollte daher, um Begleitinfektionen (vor allem *Candida albicans*) zu vermeiden, eine Kombination mit kon-

ventioneller fungizider Localtherapie oder antibakterieller Chemotherapie anstreben. Laut Janke (1966) bietet sich hier Griseofulvin als Salbe mit Salicylzusatz an.

Bei den Kontraindikationen ist als wichtigste (Meinhof 1976) die akute intermittierende Porphyrrie zu nennen. Weitere Richtlinien für die Anwendung sind nach Heite (1972)

1. Die exakte klinische Diagnose und der kulturelle Nachweis;
2. Beachtung der Kontraindikation bei Störungen des Porphyrinstoffwechsels;
3. Die Kontrolle des Porphyrinstoffwechsels bei einer Therapiedauer länger als 6 Monate;
4. Beachtung der Kontraindikation bei bekanntem schweren Leberschaden und
5. Die Nichtanwendung aus Vorsicht bei konzeptiblen Frauen.

II. Verhütung experimenteller menschlicher Dermatophytosen

In einem Versuch von Allen, Reinhardt, Akers und Gunnison (1973) wurden 12 Freiwillige zur Hälfte mit Griseofulvin, zur anderen Hälfte mit Placebos behandelt, nachdem sie zuvor mit *Trichyphyton mentagrophytes* infiziert worden waren. Keiner der 12 Freiwilligen hatte eine Dermatophytose in der Anamnese und es bestand bei keinem zu diesem Zeitpunkt der Studie eine Infektion. Es handelte sich um einen doppelten Blindversuch. 2 Wochen lang wurde eine Prophylaxe durchgeführt und anschließend mit den Sporen geimpft. Die Prophylaxe wurde 16 Tage nach der Impfung abgebrochen. Die Medikation bestand in 0,5 g micronisiertem Griseofulvin in Tablettenform und Placebos. Es wurden 2 Tabletten = 1 g/Tag gegeben. Die

Wirksamkeit von Griseofulvin wurde dadurch bestimmt, daß man die Schwere des Erscheinungsbildes bei behandelten und unbehandelten Personen verglich. Das Erscheinungsbild wurde in eine Skala von 0 bis 3 aufgeteilt. 0 = nicht präsent, 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = schwer.

Das Versuchsergebnis ist in Abbildung 5 wiedergegeben.

Bei 5 der mit Griseofulvin behandelten und bei allen 6 Kontrollpersonen traten 7 Tage nach Inoculation Infektionszeichen am Fußknöchel auf. Die Infektionen waren in der Griseofulvin - Gruppe weit weniger schlimm als in der Placebo - Gruppe.

Von den 6 Kontrollpersonen bekamen 5 von 6 (83 %) mehr oder weniger ausgeprägte inflammatorische Infektionen. Juckende und brennende Herde waren stark ausgeprägt und verursachten oft schlaflose Nächte. Die Entzündung vergrößerte sich. Erytheme, Induration und folliculäre Einbeziehung waren in allen Fällen zu sehen. Vesication, Ulceration und Austreten seröser Flüssigkeit wurden nur bei den schwersten entzündlichen Läsionen beobachtet. In der Griseofulvin - Gruppe entwickelte nur einer (17 %) der 6 Freiwilligen eine schwerere Infektion, und die war nur von kurzer Dauer. Ansonsten sah man nur schwache Erytheme und Indurationen.

Am Ende des Versuchs baten 3 Personen aus der Kontrollgruppe und einer aus der Griseofulvin - Gruppe um Griseofulvin zur Abheilung ihrer Läsionen. Alle 12 Personen wurden weitere 75 Tage beobachtet.

3 Männer in der Griseofulvin - Gruppe entwickelten mäßig entzündliche Infektionen innerhalb von 4 Wochen nach der Enddosis der prophylaktischen Medikation. Keiner der 3 hatte Läsionen oder positive Kulturen bei Absetzen der Prophylaxe. Mit berücksichtigt war ein Mann, der kein infektiöses Erscheinungsbild weder vor noch nach Absetzen der Medikation bot.

In der Kontrollgruppe entwickelte keiner ähnlich verzögerte Infektio-

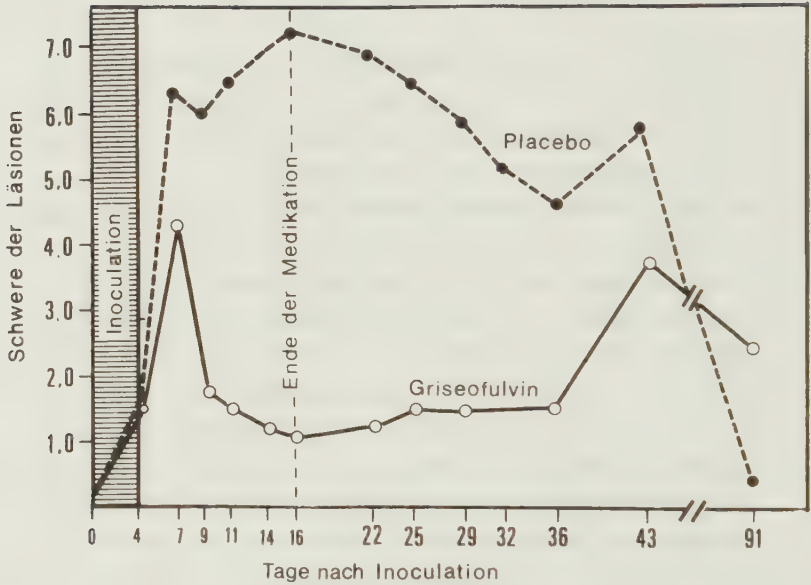


Abb. 5 : Klinisches Erscheinungsbild von experimentell erzeugten *Trichophyton mentagrophytes* - Infektionen bei mit Placebos und Griseofulvin behandelten Gruppen.

nen. Bei den 3 Männern der Griseofulvingruppe heilten die Läsionen innerhalb von 3 Monaten ab. Folgende Nebenwirkungen wurden an 5 Personen der Griseofulvin-Gruppe und an 3 Personen der Kontrollgruppe beobachtet. Kopfschmerzen: 5 von 6 der Griseofulvin-Gruppe, 1 von 6 der Kontrollgruppe

Gastrointestinalsymptome: 2 in der Griseofulvin - Gruppe, keiner in der Placebogruppe.

ZNS - Symptome: 2 in jeder Gruppe.

Obwohl die Anzahl der Personen mit ZNS-Symptomatik in beiden Gruppen gleich war, waren die Symptome verschieden. In der Kontrollgruppe klagte der eine über ein kurzes, generalisiertes Zittern, der andere über einen milden, zeitweiligen Verlust des Gleichgewichts.

In der Griseofulvin-Gruppe klagten beide über Desorientierungsgefühl nebst Koordinations- und Beurteilungsschwierigkeiten.

Alle diese Nebenwirkungen waren von kurzer Dauer.

III. Griseofulvintherapie bei Lichen Planus

In einem doppelten kontrolliertem Blindversuch von Sehgal, Abraham und Malik (1972) wurden 34 Patienten (19 weibl., 15 männl., zwischen 10 und 55 Jahren) mit Griseofulvin behandelt. Jedem Patienten wurden 4 Kapseln am Tag gegeben. In den Kapseln befand sich entweder ein Placebo oder 125 mg Griseofulvin- FP. Weder Versuchsleiter noch Patient kannten den Inhalt der Kapseln. Es kam zu folgenden Ergebnissen (Tabelle 3):

Tabelle 3 : Analyse der Daten

	Nr.	Griseosul- vin %-satz	Nr.	Placebo %-satz	Nr.	Total %-satz
Komplette Regression	12	70,6	6	35,3	18	52,9
Keine Besserung	5	29,4	11	64,7	16	47,1
Gesamt	17	100,0	17	100,0	34	100,0

18 der 34 Patienten (52,9 %) zeigten eine völlige Abheilung der Hautläsionen, während 16 (47,1 %) überhaupt nicht ansprachen. Ferner zeigten 12 der mit Griseofulvin-FP behandelten Patienten (70,6 %) eine Besserung, was deutlich wurde durch Abnahme des Pruritus sowie Schälung und Abflachung der Läsionen. Die postinflammatorische Pigmentation nach Rückbildung der Läsionen war ein gemeinsames Zeichen bei allen Patienten. Kein Ansprechen auf die Behandlung wurde bei 5 der mit Griseofulvin-FP behandelten Patienten beobachtet (29,4 %). In der Placebogruppe sprachen nur 6 Patienten (35,3 %) einigermaßen auf die Therapie an, während 11 (64,7 %) keinerlei Besserung zeigten. Das Gesamtergebnis der Studie zeigt Abbildung 6.

Bei 10 von 18 Patienten, die gut auf die Therapie ansprachen, wurde eine histologische Studie durchgeführt. 8 von 10 waren mit Griseofulvin - FP, 2 mit Placebos behandelt worden. Die histopathologischen Veränderungen waren bei allen ungefähr gleich. Die Dicke des Stratum corneum und granulosum hatte abgenommen. Keine Veränderungen sah man in der Basalzellschicht. Die bandartige Infiltration

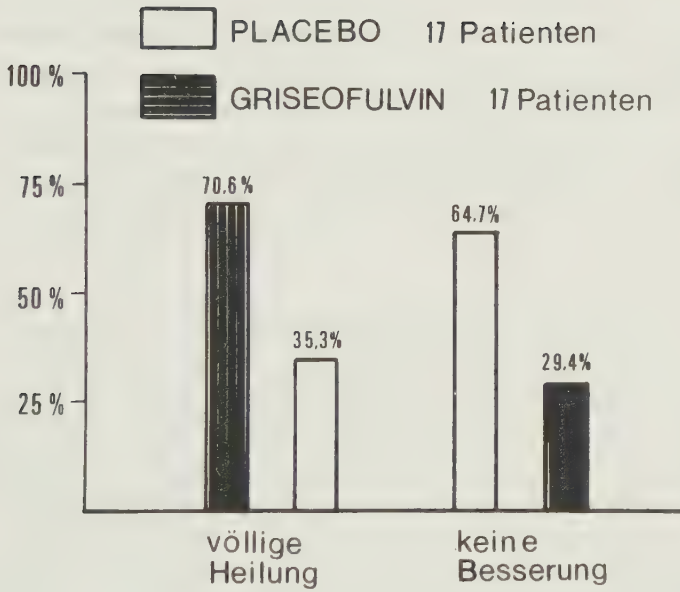


Abb. 6 : Ansprechen auf die Therapie bei behandelten und unbehandelten Patienten in Prozent.

in der Papillarschicht der Haut zeigte einen unterschiedlichen Grad der Abnahme an den chronisch inflammatorischen Zellen. Die 2 Patienten mit Placebos hatten ungefähr die gleichen Veränderungen. Rezidive wurden nicht beobachtet.

Nach vorliegenden Ergebnissen ist Griseofulvin-FP besser als ein Placebo bei der Behandlung von Lichen Planus. Die Dosis betrug 500 mg Griseofulvin-FP für eine optimale Behandlungszeit von 4 Wochen. Die im allgemeinen günstige Ansprache auf die Griseofulvintherapie bei Lichen Planus scheint vielversprechend zu sein, da keine Nebenwirkungen und keine Rezidive beobachtet werden konnten.

IV. Griseofulvin bei Raynaud's Phänomen

Sabri, Higgins, Roberts, Cotton, Williams und Wilson (1973) behandelten 24 Patienten mit Raynaud's Phänomen im doppelten Blindversuch mit Griseofulvin und Placebos. Die Behandlung von Morbus Raynaud und Raynaud's Phänomen war bislang ungenügend, weshalb man sich zu folgendem Versuch entschied. Die Patienten wurden in 2 Gruppen aufgeteilt. In der Gruppe A waren Patienten mit schweren ischämischen Beschwerden und auch solche, die keine Besserung nach Sympathektomie aufwiesen. In der Gruppe B waren alle anderen Fälle zusammengefaßt. Die Patienten wurden auf ihre Gruppen verteilt und es wurde mit der ersten 4-Wochen-Behandlung begonnen, welche aus Griseofulvin oder Placebos bestand. Danach wurde 1 Woche lang keine Tablette eingenommen. Dann erst begann die zweite 4-Wochen-Periode. Es handelte sich dabei um die Alternativbehandlung zu der, die in den ersten 4 Wochen gegeben worden war. Die 2 Tablettentypen, im Aussehen gleich, wurden nach einem Zufallscode auf die erste und zweite Behandlungsperiode verteilt.

Patienten der Gruppe A nahmen 2 x 500 mg Griseofulvin oder Placebo morgens und abends (= 2 g), Patienten der Gruppe B nahmen

morgens und abends je 500 mg Griseofulvin oder Placebo. Alle Patienten mußten ihre Tabletten zu fettreichen Mahlzeiten einnehmen (Verbesserung der Resorption).

Ergebnis: 24 Patienten wurden beobachtet, 14 in Gruppe A, 10 in Gruppe B. 7 Patienten hatten Sklerodermie. In der Gruppe A gaben 9 Patienten Griseofulvin den Vorrang vor dem Placebo, die übrigen 5 konnten keinen Unterschied zwischen Griseofulvin- und Placebowirkung feststellen. In der Gruppe B sprachen sich 5 Patienten für Griseofulvin aus, 3 wählten das Placebo und 2 konnten sich nicht entscheiden.

Zum Teil wurden Nebenerscheinungen beobachtet.

12 Griseofulvinpatienten und 4 Placebopatienten klagten über Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Kopfschmerzen, Verdauungsstörungen, Schwindelanfälle, Schläfrigkeit. Die Hälfte der Patienten in jeder Gruppe zeigte Nebenwirkungen, die man nicht als dosisabhängig bezeichnen kann. Mit Ausnahme einer Patientin mit 2 g/Tag, die die Tabletten wegen einer Diarrhoe absetzte, verschwanden alle Nebenwirkungen während der Behandlung.

Trotz vieler Erfolge in dieser Studie - ein Patient hatte zum ersten Mal seit 20 Jahren wieder Gefühl in den Fingern, ein anderer konnte an einem kalten Tag sein Auto waschen, eine Frau konnte wieder Geld aus ihrem Geldbeutel entnehmen - muß weitergeforst werden, ob Griseofulvintherapie wirklich ausreicht, um einen Morbus Raynaud zu bessern.

D) DOSIERUNG UND ANWENDUNG

Im ICI - Pharma-Informationsheft von 1977 wird für den Erwachsenen eine Tagesdosis von in der Regel einer Tablette Fulcin S 500 zu 500 mg Griseofulvin oder vier Tabletten Fulcin S zu je 125 mg Griseofulvin angegeben. In schweren Fällen gibt man 2 Tabletten Fulcin S 500, morgens und abends je eine, bzw. 4 x 2 Tabletten Fulcin S. Bei Kindern empfehlen sich Fulcin S -Tabletten à 125 mg Griseofulvin in Dosen von 1 - 2 Tabletten (10 mg/kg Körpergewicht) pro Tag.

I. Einzeltagesdosis von Griseofulvin bei Pilzinfektionen

Medansky (1968) wählte 50 Patienten verschiedenen Alters mit Tinea capitis (4), - cruris (10), - corporis (9), - pedis (16) und Onychomykosen (11) zu folgender Studie aus.

Gute bis ausgezeichnete Ergebnisse wurden mit 500 mg Fulvicin-U/F pro Tag bei 90 % der Patienten mit Tinea cruris, bei 88 % der Patienten mit Tinea corporis, bei 87 % der Patienten mit Tinea pedis und bei allen Patienten mit Tinea capitis erreicht. Von den 11 Patienten mit einer Onychomykose zeigten 7 ein gutes Resultat. Bei 2 Patienten war das Ergebnis annehmbar. Die Behandlungsdauer erstreckte sich über einen Zeitraum von 2- 25 Wochen, bezogen auf die Gesamtstudie, mit der kürzesten Behandlungsdauer bei Tinea cruris (25 Tage im Mittel) und der längsten Periode (92 Tage im Mittel) bei den Onychomykosen.

Die einzige Nebenwirkung bestand in Diarrhoe bei nur einem Patienten nach einigen Behandlungswochen. Dieser Patient nahm neben Griseofulvin noch Phenobarbital und ein Mittel gegen Arthritis.

Betrachtet man den Erfolg der Therapie, so kann man sagen, daß eine Einzeltagesdosis von 500 mg Fulvicin-U/F eine durchaus wirkungsvolle Behandlungsart von Pilzinfektionen darstellt.

E) TOXISCHE WIRKUNGEN

I. Tierversuche

1. Teratogenese

a) Versuche mit Katzen

Griseofulvin wird bei Dermatomykosen und zur Prophylaxe der Scherenflechte in der Katzenzucht verwendet.

Nach Scott, La Hunta, Schultz, Bistner und Riis (1975) berichtete ein Klient des ONTARIO VETERINARY COLLEGE, daß Griseofulvin bei einer trächtigen Queenskatze zur Geburt anomaler Kätzchen geführt habe. Bei der Beobachtung dieses Wurfs fiel auf, daß alle Kätzchen verkürzte Schwänze, verkürzte Hinterbeine, Fehlen der Phalangen und verschmolzene Phalangen der hinteren Gliedmaßen aufwiesen.

Die Autoren versuchten, diese Beobachtung an einer kleinen Zahl von Katzen zu reproduzieren. Dabei wurde nur eine Katze schwanger. Sie wurde während des 1. Schwangerschaftsdrittels mit Griseofulvin "fine particle" in einer Dosis von 35 mg/kg behandelt. Von den 3 geborenen Kätzchen war eines totgeboren, das zweite normal, das dritte wies eine Gaumenspalte auf.

Im folgenden werden zwei weitere getrennte, von den Autoren aufgeführte Fälle beschrieben, bei denen Kätzchen mit mehrfachen kongenitalen Defekten geboren wurden, nachdem das Muttertier mit Griseofulvin behandelt worden war.

Fall 1 :

Wegen Ausbruchs einer Scherenflechte bei nahezu 50 schwangeren Katzen wurde allen betroffenen Tieren 4 Wochen lang 500 - 1000 mg/Woche Griseofulvin "fine particle" oral verabreicht. Die Scherenflechte verschwand, man bemerkte keinerlei Nebenwirkungen bei

den behandelten Katzen.

Nur von einer Katze, die bei Behandlungsbeginn 24 Tage schwanger war, wurden 39 Tage nach Behandlungsbeginn ein totes Kätzchen mit mehrfachen Mißbildungen und 2 normale Kätzchen geboren. Bei der Totgeburt bestanden folgende Mißbildungen: Einäugigkeit mit im Zentrum des Vorderkopfes gelegener einzelner Orbita; gespaltener Schädel; Exenzephalie, die rostralen Hirnanteile traten durch eine Öffnung dorsal des einzigen Auges nach außen. Das mißgebildete Telenzephalon lag hier mit seinen Meningen der Haut an. Weder eine Unterteilung in 2 Hemisphären noch das Auffinden des lateralen Ventrikels waren möglich. Das Nervengewebe caudal und ventral des Telenzephalon war vermutlich das Diencephalon; die Corpora quadrigemina des Mesenzephalon befanden sich rostral des normal entwickelten Cerebellum. Maxillen, äußere Nase und weicher Gaumen fehlten, die Nasenhöhle endete blind am caudalen Ende des harten Gaumens. Schädel und harter Gaumen waren für ein neugeborenes Kätzchen härter als normal. Ein Streifen harten Gewebes verlief rostro-caudal entlang der ventralen Oberfläche des harten Gaumens. Die Zungenspitze wurde von einem kurzen Band ventrocaudal gezogen. Das Sacrum war kurz; Symphyse und Schwanzwirbel waren nicht vorhanden. Es bestand eine Analatresie und eine Colonatresie, wobei das Colon 2 cm rostral der normalen Anusöffnung endete. Magen, Dick- und Dünndarm waren mit Meconium gefüllt. Die Hoden befanden sich in der Mitte zwischen Blase und Nieren. Das Kätzchen wog 73,2 g bei einer Kopf-Rumpf-Länge von 12,2 cm.

Fall 2 :

Eine Scherenflechte trat epidemisch in einem Haushalt mit Angorakatten auf. Eine Katze wurde mit Griseofulvin (750 mg/Woche), beginnend einen Tag vor der Befruchtung, behandelt. Es wurden 4 Kätzchen geboren, von denen eines nach 4 Wochen starb (blind und ohne sichtbare Augäpfel) und die 3 anderen weiter beobachtet wurden.

Folgende Mißbildungen waren aufgetreten:

Bei Kätzchen 1 fehlte der rechte Augapfel, das linke Auge war äußerlich normal, aber nicht sehfähig. Die histologische Untersuchung des linken Auges zeigte eine normale Cornea, Iris, Vorderkammer und Linse. Am Hinterpol jedoch zeichneten sich pathologische Prozesse ab. Die Retina hatte keine normale Struktur mehr, man sah Oedeme der Nervenfasern und der äußeren Zellschicht sowie eine Degeneration der Photorezeptorzellen. Nervi optici und Chiasma waren rudimentär und kaum zu unterscheiden.

Rechts war kein Augengewebe auffindbar. Die Lider und Membranen des Verschlusses waren vorhanden, obwohl die tastbare Öffnung kleiner als normal erschien. Die knöcherne Orbita zeigte sich extrem klein und spärlich entwickelt. Bei der mikroskopischen Überprüfung fand man in den Augenhöhlen Tränenapparatgewebe, Fasergewebe, extraoculare Muskeln und verschiedene Anteile neuraler Elemente.

Kätzchen 2 hatte eine bilaterale Anophthalmie. Nervi optici, Chiasma und Stränge auf der ventralen Hirnseite konnten nicht nachgewiesen werden. Mikroskopisch sah man einen kleinen Opticussproß auf der lateralen Seite des Thalamus. Das mikroskopische Erscheinungsbild der Gewebe in der Orbita glich dem der rechten Orbita von Kätzchen 1.

Kätzchen 3 zeigte bilaterale Anophthalmie ohne Nervi optici, Chiasma und Stränge. Es bestand ein massiver Hydrozephalus mit Dilatation der lateralen und des 3. Ventrikels. Der Aquädukt war offen. Die Gyri jeder Hemisphäre waren abgeflacht mit umschriebener Reduktion der weißen Substanz. Corpus callosum und Septum pallidum existierten nicht. Die interthalamische Adhäsion war auffallend verkleinert. Die rostralen Colliculi bildeten eine Struktur. Die Veränderungen an der Orbita glichen denen der rechten Orbita von Kätzchen 1.

Die Autoren führten weitere experimentelle Untersuchungen durch:

4 trächtige Katzen aus der Kolonie von Fall 1 (siehe Seite 25) wurden mit Griseofulvin behandelt. Drei von ihnen bekamen 4 orale Dosen von je 500 mg Griseofulvin "fine particle" in wöchentlichen Intervallen, beginnend am 22., 29. und 35. Schwangerschaftstag. Die vierte Katze bekam 1000 mg Griseofulvin "fine particle" pro Woche, beginnend einen Tag nach der Befruchtung.

Die Ergebnisse dieser Studie sind in der folgenden Tabelle 4 wieder- gegeben.

Tabelle 4 : Folgen einer Griseofulvintherapie schwangerer Katzen (nach Scott, La Hunta, Schultz, Bistner und Riis 1975)

Katze	Behandlungs- tag in der Schwanger- schaft	Griseo- fulvin- dosis (mg/Dos.)	Schwangerschaftsergebnis		
			Schwan- gerschaft (Tage)	Kätz- chen- anzahl	Verfassung der Kätzchen
1	35,42 49,56	500	66	6	normal
2	29,36 43,50	500	64	4	normal bei Geburt, 2 ge- storben im Alter von 6 u.10 Tagen (von der Mut- ter gefres- sen?)
3	22,29 36,43	500	60	?	Totgeboren (?) und von der Mutter gefressen
4	1,8 15,22	1000	63	3	1 Totgeburt (Exenzepha- lus), 1 Herz- fehler (tot n. 18 Tagen), 1 normal

b) Versuche mit Ratten

Klein und Beall (1972) behandelten Gruppen von 23 - 34 Muttertieren mit 125, 250, 750, 1250 oder 1500 mg Griseofulvin/kg und Tag, entsprechend der 6-, 12-, 38-, 63- bzw. 75-fachen Dosis beim Menschen, wobei eine Tagesdosis von 1 g für eine 50 kg schwere Person zugrundegelegt wurde. Die Muttertiere wurden vor den Griseofulvin-Gaben mit männlichen Ratten nachgewiesener Fertilität gepaart und dann vom 6. - 15. Tag nach der Paarung mit "microsize" Griseofulvin, suspendiert in Tween 80, oral behandelt. Der Tag 0 wurde definiert als Tag der Entdeckung von Spermatozoen im Vaginalsekret. Am 21. Tag wurden die Tiere getötet und die Nachkommenschaft extirpiert. Ein Drittel derselben wurde auf Bindegewebsdefekte untersucht, beim Rest wurde nach Anfärbung mit Alzarin red-S nach Skeletdefekten gesucht.

Tiere mit Dosen von 1250 oder 1500 mg/kg Griseofulvin pro Tag wiesen bedeutend mehr Resorptionen auf als die Kontrolltiere. Die Resorptionshäufigkeit, ausgedrückt als Prozentsatz der Nidation betrug 5 % bei den Kontrolltieren, 16 % bei den Tieren mit 1250 mg Griseofulvin/kg und 64 % bei Tieren mit 1500 mg Griseofulvin/kg. Die meisten Resorptionen ereigneten sich in der Frühschwangerschaft. Die größere Resorptionszahl der 1500 mg-Gruppe manifestierte sich in einer signifikant kleineren Wurfzahl verglichen mit der Kontrollgruppe.

Das Körpergewicht des Wurfs war in allen, außer in der 250 mg - Gruppe, bedeutend geringer als in der Kontrollgruppe. Weiterhin beobachtete man in der 1250- und 1500 mg- Gruppe eine um 24-48 h verzögerte Skelettossifikation nach Absetzen der Behandlung.

Die Überlebensrate war bis auf die 250 mg-Gruppe bei allen Jungtieren erniedrigt, besonders in der 1500 mg-Gruppe, wo alle Neugeborenen innerhalb einer Stunde starben. Die körperliche Untersuchung ergab Anomalien bei den Neugeborenen in 4 der behandelten Gruppen.

Auffallend war das Junge der mit 250 mg/kg behandelten Mutter, das Klumpfüße, Analatresie, winklige Rippen und deformierte Schädelknochen aufwies und keine Augen und nur eine Keimdrüse besaß. Ein Junges aus der 750 mg-Gruppe hatte dilatierte Nierenbecken. 19 der insgesamt 222 Jungtiere (8 %) in der 1250 mg-Gruppe wiesen Schwanzanomalien auf, eines hatte eine Exenzephalie. In der 1500 mg-Gruppe zeigten 9 von 90 (10 %) Schwanzdeformationen und eines ebenso Exenzephalie. In der Kontrollgruppe traten keine Anomalien auf. Während die Resorptionsrate zwischen der 1250- und 1500 mg-Gruppe um 50 % anstieg, wuchs die Häufigkeit der Mißbildungen zwischen den beiden Gruppen nur um 2 %, was vermuten läßt, daß mit 1500 mg Griseofulvin/kg und Tag die Grenze der fetalen Toleranz erreicht ist.

Um die Auswirkung einer Langzeittherapie auf die Fertilität zu zeigen, wurde folgender Versuch gemacht. Während der Spermatogenese wurde eine Gruppe männlicher Tiere 63 Tage lang mit 1500 mg Griseofulvin/kg und Tag oral behandelt und mit unbehandelten weiblichen Tieren gepaart. 14 Tage nach der Paarung wurden die Ratten getötet. Die Histologie der Testes, die Anzahl der Nidationen und Resorptionen und die embryonale Lebensfähigkeit waren normal.

In einer anderen Studie teilte man 100 männliche und 100 weibliche Ratten in 4 Gruppen auf. Die eine Gruppe war Kontrollgruppe. Von den anderen Gruppen bekam die eine 50, eine zweite 100 und die letzte 250 mg Griseofulvin/kg und Tag.

Die männlichen Ratten wurden 63 Tage lang behandelt und dann mit 14 Tage lang behandelten weiblichen Ratten gepaart. Die männlichen Tiere wurden bis zum Ende der 3-wöchigen Paarungsperiode, die weiblichen Tiere bis zur Tötung täglich weiter behandelt. Ungefähr 40 weibliche Tiere wurden am 14. Tag nach der Paarung, der Rest am 21. Lebenstag des Wurfs getötet.

Konzeptionsrate, Wurf, prä- und postnatale Mortalität, Körpergewicht des Wurfs und körperliche Entwicklung waren in allen Gruppen normal. Die Fertilität scheint also durch Griseofulvin nicht beeinträchtigt zu sein. Auch in der F1-Generation traten keine Anomalien auf.

Man kann also, bezogen auf die beiden Studien, folgenden Schluß ziehen:

1. Verglichen mit den Kontrolltieren haben trächtige Ratten, die oral mit hohen Dosen Griseofulvin behandelt wurden, häufiger einen Wurf mit Mißbildungen;
2. weist der Wurf derselben Tiere verminderte prä- und postnatale Überlebensraten auf;
3. ist die Spermatogenese bei Ratten, die 63 Tage lang mit 1500 mg Griseofulvin/kg und Tag behandelt wurden, nicht beeinflusst.

Es folgen nun zwei russische Arbeiten von Slonitskaja (1969) und Slonitskaja und Mikhailets (1973), die weitere Wirkungen des Griseofulvin auf den Rattenfeten zeigen.

Slonitskaja (1969) studierte den teratogenen Effekt von Griseofulvin-forte an Rattenfeten. Dabei wurde Griseofulvin oral in Dosen von 50 oder 500 mg/kg an Ratten verfüttert. Es stellte sich heraus, daß Griseofulvin-forte embryotoxische und teratogene Eigenschaften besitzt. Die höchste Todesrate am Fetus wurde nach einer Einzeldosis von Griseofulvin am 9. Tag der Schwangerschaft beobachtet, während die größte teratogene Aktivität nach mehreren Gaben Griseofulvin vom 11. - 14. Tag der Schwangerschaft registriert wurde. Verschiedene Anomalien, wie Fehlen des Schwanzes, seine Unterentwicklung oder Deformation, Wolfsrachen, einseitige Anophthalmie, umschriebene Unterentwicklung der Hirnhemisphären, Hydrocephalus mit Verdünnung des Cortex, anomale Position des Hirns und der Augen, Nabelhernien, erhebliche Unterentwicklung der Nieren, ein- oder beidseitiges Fehlen der Nieren und Unterentwicklung der Genitalien wurden am Feten beobachtet. Zusätzlich fand man eine Erkrankung

des Gefäßsystems (subcutane Haemorrhagien und Oedeme). Die Rate der embryotoxischen und teratogenen Aktivität war direkt proportional zu der Dosis .

Einen ähnlichen Versuch, nur mit "Isogriseofulvin-forte", machten Slonitskaja und Mikhailets (1973).

Dabei wurde die embryotoxische und teratogene Wirkung von "Isogriseofulvin-forte" an Ratten in verschiedenen Stadien der Embryogenese studiert. Es wurden Dosen von 50 und 500 mg/kg verabreicht.

Die höchste Todesrate am Feten und Entwicklungsstörungen beobachtete man nach einer Dosis von 500 mg "Isogriseofulvin-forte" / kg am 9. Tag der Schwangerschaft. Mehrere Gaben des Antibiotikums in der gleichen Dosis zogen den Tod einiger Ratten und eine Abnahme der embryogenen und teratogenen Aktivität nach sich. Die höchste Todesrate beobachtete man dann, wenn "Isogriseofulvin-forte" zwischen dem 7. und 10. Schwangerschaftstag gegeben wurde, während Entwicklungsstörungen des Fetus dann auftraten, wenn das Antibiotikum zwischen dem 11. und 14. Schwangerschaftstag verabfolgt wurde. Es kam zu verschiedenen Arten von Entwicklungsanomalien. Der teratogene Effekt von "Isogriseofulvin-forte" war insgesamt stärker als der von Griseofulvin-forte.

Abschließend ist zu sagen, daß Griseofulvin teratogen sein kann.

Atkins und Johnson (1975) sprechen von abnehmenden Überlebensraten und Mißbildungen bei mit hohen Dosen gefütterten trächtigen Ratten. Der Wurf von Katzen, die 35 mg/kg während des 1. Schwangerschaftsdrittels bekamen, wies eine hohe Zahl von Gaumenspalten und geringe Überlebensraten auf. Gillick und Bulmer (1972) meinen, daß man vorsorglich den Gebrauch von Griseofulvin bei nicht schwangeren Tieren begrenzen sollte, bis sich Griseofulvin als nicht teratogen erwiesen hat.

2. Kanzerogenese

Die Kanzerogenität des Griseofulvin wurde vorwiegend bei Mäusen untersucht.

Nach Bonser (1967) kommt es zu einer Störung des Porphyrinstoffwechsels mit Ablagerung großer Mengen Protoporphyrin in der Leber, wenn Griseofulvin oral und kontinuierlich an Mäuse verfüttert wird. Es resultieren Leberzellnekrose, Gallengangsproliferation und Zirrhose, gefolgt von der Entstehung multipler Hepatome. Wenn kleine Dosen oder diskontinuierliche Gaben verabreicht werden, treten Leberschaden und Tumoren nicht auf.

Man kann sagen, daß bei behandelten Patienten eine kontinuierliche Absorption von Griseofulvin gewährleistet ist. Jedoch reichen therapeutische Mengen bei weitem nicht aus, um einen Schaden anzurichten, wie er im Mäuseversuch entstand. Es gibt weder beim Menschen noch in der Veterinärmedizin Berichte über Tumorentstehung nach Griseofulvingabe.

In einer Studie von Epstein, Andrea, Joshi und Mantel (1967) wird die Hepatokarzinogenität von Griseofulvin nach parenteraler Verabfolgung von mg-Mengen bei jungen Mäusen beschrieben.

Eine Zufallsauswahl Schweizer Jungmäuse bekam eine Suspension von Griseofulvin in Tricaprylin subcutan injiziert. Dosen von mehr als 0,25 mg am 1. Lebenstag riefen akute Toxizitätserscheinungen hervor. Nach einer Gesamtdosis von 3,0 mg bei den Jungmäusen (0,5 mg; 0,5 mg; 1,0 mg; 1,0 mg am 1., 7., 14. und 21. Tag) trat eine hohe Hepatomrate auf. – Suspensionen von Griseofulvin in Konzentrationen von 2,5; 5 und 50 mg/ml in bidestilliertem Tricaprylin wurden in zugeschmolzenen Ampullen bei 4°C gelagert und innerhalb einer Woche nach der Zubereitung verbraucht. Die Suspensionen injizierte man subcutan im Nacken und zwar im Alter von 1, 7, 14 und 21 Tagen in Mengen zu 0,1; 0,1; 0,2 und 0,2 ml. Die Kontrolltiere bekamen nur das Lösungsmittel. Aus prakti-

schen Überlegungen wurden alle Mäuse in jedem Wurf gleich behandelt. Die Kontrollgruppe war die größte Gruppe.

Ergebnis: Die Mortalität vor dem Absetzen betrug, verglichen mit den Kontrollgruppen, 14 %, und bei den Neugeborenen mit 0,25 mg Griseofulvin am 1. Tag 12 %; eine größere Mortalität trat jedoch bei den Gruppen auf, die am 1. Tag 0,5 und 5,0 mg-Dosen bekamen (42 % und 100 % Mortalitätsrate).

Bezogen auf die ersten Lebenstage war die Todesrate in allen Gruppen erhöht, besonders in der 0,5 und 5,0 mg-Gruppe. Die Zahl der Uropathien, bezogen auf die Zahl der überlebenden und sofort autopsierten männlichen Mäuse, war ebenso in allen Gruppen erhöht (Kontrollgruppen 38 %, Gruppen I und II 46 % und 24 %, siehe Tabelle 6, Seite 36). Betrachtet man die Kontrollgruppen, so trat zu keinem Zeitpunkt Gewichtsverlust bei den behandelten Mäusen auf. Über akute Toxizität und andere Nebenwirkungen (vor allem Leberkarzinom) geben die Tabellen 5 und 6 Auskunft.

Die Tabelle 6 beinhaltet folgende Daten:

- a) Starb das Tier während der Studie (49 - 51 Wochen), so wird gezeigt, ob es an einem Tumor erkrankt war. Weiterhin sind die Todeswoche und die Art des Tumors angegeben. Haben mehrere Tiere gleiche Daten, so ist dies durch das Symbol X gekennzeichnet, gefolgt von der Zahl der gleichen Beobachtungen.
- b) Überlebte das Tier den Versuch, so zeigt die Tabelle, ob ein Tumor gefunden wurde. Weiterhin wird jede zusätzliche Veränderung angegeben. Das Symbol X, gefolgt von einer Zahl, gibt die Fälle gleicher Tumoren und Veränderungen an, die beobachtet wurden, nachdem die Tiere getötet worden waren.

Tabelle 5 : Akute Toxizität bei Schweizer Mäusen nach neonatal und perinatal erfolgter subcutaner Injektion von Griseofulvin in Tricaprylin

Behandlungsgruppe	Muttertiere					Jungtiere						
	Dosis an bestimmten Tagen				Gesamtdosis (mg)	Anfangszahl der injizierten Mäuse	Größe des Wurfs (Anzahl d. Jungtiere)	Durchschnittsgewicht (g) an best. Tagen	% der Sterblichkeit vor dem Absetzen	Geschl.	Anzahl der Überlebenden bei Absetzen	Anzahl der Überlebenden nach 49 Wochen
	1	7	14	21								
Tricaprylin						170	16	1,6 13,0	14	m w	78 69	48 68
Griseofulvin (Gruppe I)	0,25	0,5	1,0	1,0	2,75	26	2	1,7 12,3	12	m w	11 12	11 11
Griseofulvin (Gruppe II)	0,5	0,5	1,0	1,0	3,0	92	8	1,8 14,0	42	m w	29 24	16 17
Griseofulvin (Gruppe III)	5,0				5,0	43	3	1,5	100			

Tabelle 6 :

Überlebende Mäuse, Mäuse mit Tumoren oder anderen Schädigungen, die sich entwickelten, nachdem den Mäusen in der Neonatalperiode Tricapylin oder Griseofulvin als Suspension in Tricapylin injiziert worden war.
Klammern kennzeichnen Fälle, bei denen keine Autopsie infolge von Autolyse (A) oder Zufallsverlust (L) möglich war.

Tumor- und Veränderungscode:

Hepatom (H), Mammakarzinom (MC), Lungenadenom (PA), Thymuslymphom (TL), fortgeschrittene Leberatypie (AHA), Bronchopneumonie (B), Lymphadenitis (LY), Myokarditis (M), mäßige Leberatypie (MHA), Nephropathie (N), Pyelonephritis (PN), Trauma (T), obstruktive Uropathie (U).

Behandlung	Geschlecht und Zahl b. Absetzen	Mäuse, die starben oder während des Experiments getötet wurden				Am Ende des Experiments getötete Mäuse (49. - 51. Woche)				
		Tot durch Tumor		Tot ohne Tumor und Schädigungen		Tot mit Tumor		Tot ohne Tumor		
		Anzahl	Todeswoche, Tumor und Läsion	Anzahl	Todeswoche und da- mit verbundene Schä- digung, wenn über- haupt	An- zahl	Gemeinsame Tumoren oder Schädigungen	An- zahl	Gemeinsame Schädigungen, wenn überhaupt	
Tricapylin (Kontrollen)	m	78	1	34 PA + U ^a	29	4, 15, 15U, 17, (17A), 18U, 21Ux3, (22A), 23U, 25, 25Ux2, 28, 29U, (30L), 34Ux2, 38U, (39Lx2), 39U, 40U, 41U, 45T, 46T, 47Ux2 (32A)	8	Hx4, PA, PA+ MHA, PA+U, TL	40	Ux10
	w	69	0		1		3	MC, PAx2	65	AHA, MHA, Nx4, PN
Griseofulvin (Gruppe I)	m	11	0		0		3	H+PA, H+PA+U, PA+U	8	BHU, Ux3
	w	12	0		1	(36A)	2	PAx2	9	LYx2
Griseofulvin (Gruppe II)	m	29	1	39 TL	12	(16A), 21U, 22, 30U, (32A), 34x2, 35M, 39U, 42U, 45U, 46U, 14T, 29N, 35, (40A), 45LY, 49N	10	AHA+PA, Hx6, H+U, PA, PA+U	6	AHAx2, MHAx1
	w	24	1	47MC+ PA	6		0		17	LY
Griseofulvin (Gruppe III)	m	0								
	w	0								

Kallet und Aaron (1976) sind der Meinung, daß Berichte über die Karzinogenität des Griseofulvin bei Mäusen teilweise beunruhigend sind, weil dieses Mittel gewöhnlich über einen langen Zeitraum angewendet wird. Kontinuierliche Verfütterung von Griseofulvin an männliche Mäuse, in Menge und Dauer vergleichbar der Dosis, die am Menschen angewandt wird, rief primäre Leberkarzinome hervor. Man vermutet, daß dieser Effekt auf die Verkleinerung der Griseofulvinpartikel in den angewandten Präparaten zurückzuführen ist.

Allgemein kann die Latenzperiode der Karzinogenese beim Menschen zwischen 10 und 30 Jahren liegen. Karzinogene, die in einem Organ einer Spezies Karzinome verursachen, können dies auch in einem anderen Organ einer anderen Spezies, z.B. Mamma- oder Lungenkarzinom beim Menschen. Um die Nichtkarzinogenität beim Menschen zu beweisen, müßte man eine 20-jährige Studie an mit Griseofulvin behandelten Patienten durchführen und dann die Inzidenz der malignen Tumoren mit der bei einer von Kontrollpatienten vergleichen. Solche Untersuchungen existieren aber nicht.

Osment (1969) stellt fest, daß Griseofulvin überraschenderweise ein Co-Carcinogen zu Methylcholanthren bei Mäusen ist. Tumoren entwickelten sich bei gleichzeitiger Verabreichung beider Medikamente schneller, als wenn Methylcholanthren allein gegeben wurde. Weiterhin fand er, daß Griseofulvin äußerst hepatocarcinogen ist, wenn es neugeborenen Mäusen parenteral injiziert wird. Dabei sind männliche Mäuse empfänglicher als weibliche.

Boyland (1969) ist schließlich der Meinung, daß man, um eine Kanzerogenese auszuschließen, Griseofulvin nicht verwenden sollte, wenn ein sichereres Mittel mit dem gleichen Effekt vorhanden ist. Er stützt sich dabei auf die Erkenntnis, daß Griseofulvin, Mäusen oral verabreicht (hohe Dosen), Lebertumoren verursacht.

3. Sonstige Nebenwirkungen im Tierversuch

Die folgende Studie von Lochhead, Dagg und Goldberg (1967) befaßt sich mit dem Einfluß des Griseofulvin auf den Porphyrinstoffwechsel.

Versuchstiere waren 8 - 12 Wochen alte männliche Mäuse aus der PORTON TO³ ZUCHT. Griseofulvin wurde in einer 1,25 % - oder 2,5 %- Mischung zu der Nahrung 0 der ICI-Pharma gegeben.

Die Nahrung wurde folgendermaßen gekennzeichnet:

A = Kontrollnahrung ICI 0

B = ICI 0 + 1,25 % Griseofulvin

C = ICI 0 + 2,5 % Griseofulvin

Man gelangte dann zu folgenden Ergebnissen:

Gleich nach Beginn der Zufuhr von Nahrung A bzw. B war die faecale Exkretion von Protoporphyrin erhöht, die Coproporphyrinexkretion erniedrigt. Dies dauerte bis zum Ende der Diät, was in Abbildung 7 zum Ausdruck kommt. Bei der Diät A überstieg das faecale Protoporphyrin oder Coproporphyrin nicht den Wert 1 µg/g Naßgewicht.

Das Lebergewicht stieg während der Behandlung an. Die Tiere mit Diät A oder B hatten gegenüber denen mit der Kontrollnahrung ein erhöhtes Lebergewicht. Außerdem war die Leber noch dunkelbraun pigmentiert. Der Porphyringehalt der Leber war erhöht, wobei die Gruppe B einen noch höheren Gehalt als die Gruppe A aufwies. Auch bei Tieren, bei denen die Behandlung längere Zeit dauerte, war der Porphyringehalt der Leber erhöht. Der Eisengehalt der Leber fiel ebenso wie die Haemsynthetaseaktivität ab.

Die Tabelle 7 gibt die Durchschnittswerte von je 4 Tieren pro g Naßgewicht der Leber an.

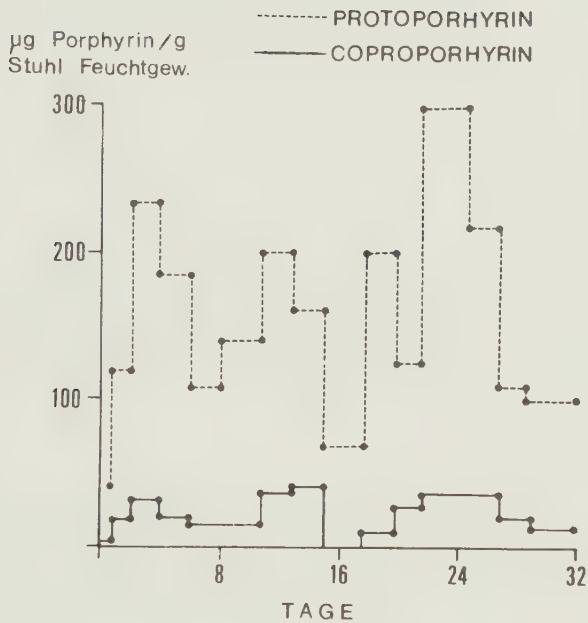


Abb. 7 : Wirkung einer 2,5 %-igen Griseofulvindiät auf die faecale Ausscheidung von Coproporphyrin und Protoporphyrin.

Tabelle 7 : Zusammenfassung der Ergebnisse einer Griseofulvindiät bei Mäusen

Diät	Tage mit Diät	Leber				
		Gewicht (g)	Haemsyn- thetase- aktivität (% der Norm)	Copro- porphyrin ($\mu\text{g/g}$)	Proto- porphyrin ($\mu\text{g/g}$)	Eisen- gehalt ($\mu\text{g/g}$)
A	14	1,5	34,5	nil	0,7	91,0
	27	1,64	22,6	0,2	1,7	103,0
B	14	2,1	6,1	1,4	108,5	98,8
	27	2,55	8,5	1,6	143,0	85,4
C	14	2,1	4,4	1,5	127,8	94,5
	27	3,55	8,6	2,2	331,8	56,9

Die ALA-Dehydratase von KCl-Leberhomogenaten zeigte erhöhte Werte bei den mit Griseofulvin gefütterten Tieren. Wiederum besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrolltieren und solchen, die 7 Tage lang mit Griseofulvin behandelt worden waren. Zu den Tieren, die 14 Tage lang Griseofulvin bekamen, ist der Unterschied nicht so bedeutend.

Die Tabelle 8 gibt Auskunft über die ALA-Dehydratase-Aktivität der Leber, ausgedrückt in $\mu\text{Mol/g}$ Lebernaßgewicht u.h. Jeder Wert ist das Mittel der Ergebnisse von 4 Tieren.

Tabelle 8 : ALA-Dehydratase - Aktivität

Diät	Tag mit Diät	ALA-Dehydratase-Aktivität (μ Mol/g und h)
A	7	1,43
	14	1,17
C	7	1,87
	14	1,69

Einige Tiere starben unter der Behandlung. Die histologische Untersuchung ergab folgenden Befund:

Man sah ausgedehnte Herdnekrosen des Parenchyms, die teilweise schon miteinander verschmolzen waren. Zwischen zentraler und peripherer Nekrose konnte nicht unterschieden werden. Eine zelluläre Reaktion auf die Nekrosen bestand nicht.

Epstein, Andrea, Clapp, Mackintosh und Mantel (1967) und Falk und Kotin (1969) beschreiben einen Versuch an Mäusen, bei dem 4 Wirkstoffe (Freon 112, Freon 113, Griseofulvin und Benzo- α -pyren) allein oder zusammen mit Piperonyl-Butoxid verabreicht wurden.

Standardlösungen von Freon (10 % v/v) und Benzo- α -Pyren (100 mg/ml) und Suspensionen von Griseofulvin (50-, 5-, 2,5 und 1,25 mg/ml) wurden in bidestilliertem Tricaprylin allein oder mit Zusatz von Piperonyl-Butoxid (5 % v/v) zubereitet, im Dunkeln bei 4°C in zugeschmolzenen Ampullen aufbewahrt und innerhalb einer Woche nach Zubereitung verbraucht.

Freon, Griseofulvin und Lösungsmittelkontrollen wurden, allein oder mit Piperonyl-Butoxid, normalgeborenen Schweizer Jung-Mäusen subcutan injiziert und zwar im Alter von 1, 7, 14 und 21 Tagen in Mengen von 0,1 , 0,1 , 0,2 und 0,2 ml. Beim Benzo- α -pyren

wurde nur eine Einzeldosis, mit und ohne Piperonyl-Butoxid, am 1. Tag gegeben; daraufhin wurden 6 Zusatzinjektionen von Lösungsmittel oder Piperonyl-Butoxid in Lösungsmittel über die ersten 19 Lebenstage hinweg verabreicht. Die Mortalität war in der ersten Lebenswoche verglichen mit den Kontrollen am größten und wuchs nicht wesentlich bei der Folgebehandlung mit höheren Dosen. In allen Fällen war die Mortalität bei der Kombination mit Piperonyl-Butoxid gesteigert. Die Toxizität war nicht geschlechtsgebunden. Abgesehen von den mit Benzo- α -pyren behandelten Gruppen, bei denen Gewichtsdaten nach 21 Tagen noch nicht vorlagen, verursachte die Kombinationsbehandlung mit Piperonyl-Butoxid ein Ansteigen des Körpergewichts nach 21 Tagen.

Den Verstärkungseffekt von Piperonyl-Butoxid auf die Mortalität, 21 Tage nach der Behandlung mit den verschiedenen Wirkstoffen, zeigt die Abbildung 8.

Ähnliche Beziehungen sah man nach 7 und 14 Tagen. Die Behandlung mit Piperonyl-Butoxid in Lösungsmittel allein verursacht also, im Gegensatz zum Lösungsmittel allein, eine geringe, wenn überhaupt gesteigerte Mortalität. Lösungsmittel oder Droge allein lieferten Mortalitätsraten zwischen 2 und 13 %, ausgenommen die Gruppe mit 0,5 und 5 mg Griseofulvin, bei der eine Mortalität von 42 und 100 % auftrat. Die Mortalität wurde hauptsächlich durch die Kombination mit Piperonyl-Butoxid gesteigert, und zwar bei Benzo- α -pyren auf 35 %, bei Freon auf 46 % (Freon 113) und 55 % (Freon 112) und auf 81 % für Griseofulvin bei einer Initialdosis von 0,25 mg. Ein Anstieg von 42 auf 100 % zeigte sich bei einer Griseofulvin-Dosis von 0,5 mg. Diese Wirkungen sind hoch signifikant. Jeder Punkt für die Kombinationsbehandlung mit Piperonyl-Butoxid liegt rechts und oberhalb des korrespondierenden Punktes für die Wirksubstanz allein. Die Zahl der männlichen überlebenden Tiere lag bei nahezu 50 %.

Der Mortalitätsanstieg, verursacht durch die Kombination mit Piperonyl-Butoxid, geht einher mit einer anomalen Gewichtszunahme (Abb. 9).

Abbildung 8 : Gesteigerte Toxizität verschiedener Wirkstoffe (Griseofulvin, Freon 112 u. 113, Benzo-~~a~~-pyren) durch Piperonyl-Butoxid.

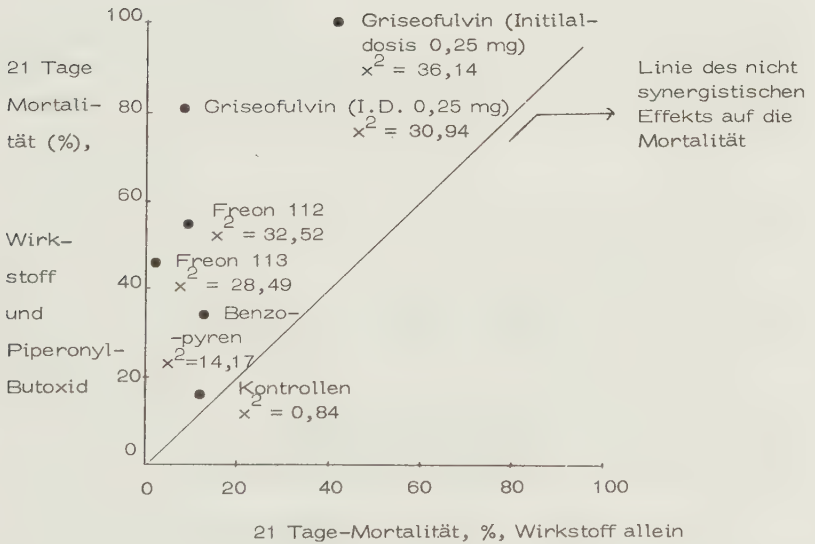
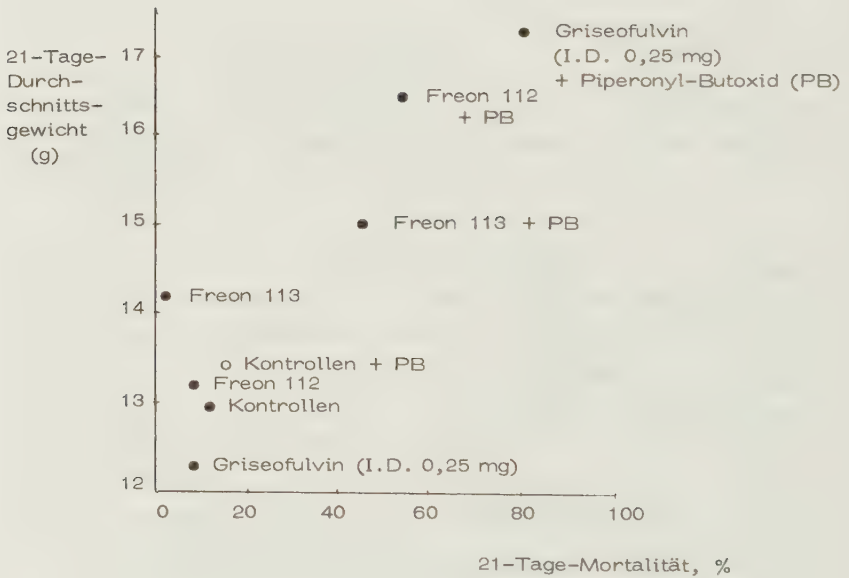


Abbildung 9 : Korrelation zwischen gesteigerter Mortalität und erhöhtem Körpergewicht bei Kombinationsbehandlung von Griseofulvin, Freon 112 u. 113 sowie Kontrollen mit Piperonyl-Butoxid (PB).



Cripps, Liem und Muller-Eberhard (1977) entdeckten, daß die Hemopexinkonzentration zusammen mit dem Erythrozytenspiegel bei Mäusen auffällig anstieg, wenn man bei den Tieren mit 1 % Griseofulvin in der Nahrung eine Porphyrie erzeugte. Als Versuchstiere benutzte man 8 Wochen alte SWISS-WEBSTER-Albinomäuse mit einem Gewicht von 20-24 g. Auch das Lebergewicht stieg an. Verglichen mit Kontrolltieren war das Gewichtsverhältnis normaler zu porphyrischer Leber nach 10 Tagen 1:2,1, nach 21 Tagen 1:2,8 und nach 46 Tagen 1:3,8. Dieser Gewichtsanstieg war begleitet von einer gesteigerten Zellteilung. Die hyperplastischen Lebergewebsfragmente überlebten in vitro einige Wochen und konnten in Subkulturen weitergezüchtet werden. Die so gebildeten Zellen zeigten, ähnlich denen der Originalleber, eine intensive Protoporphyrin-fluoreszenz im Cytoplasma, maximal in den Gebieten des braunen Pigments innerhalb der Leberzellen und teilweise gehäuft rund um die Gallengänge.

Ergebnis: Nach einem Tag der Griseofulvineinnahme fand man in den Lebern einen Anstieg des Porphyrins. Nach dem 3. Tag war der Porphyringehalt der zirkulierenden Erythrozyten gestiegen, mit einem punctum maximum nach nahezu 21 Tagen bei einem Mittel von 1848 µg/100 ml roten Zellen. Zu diesem Zeitpunkt fluoreszierten alle Erythrozyten außer den Normoblasten auf verschiedene Weise. Der mittlere Leberprotoporphyringehalt betrug 251 µg/g Feuchtgewicht nach 21 Tagen und wuchs auf 415 µg/g Feuchtgewicht nach 46 Tagen an.

Die Zellmigration des Explantats von porphyrischem Lebergewebe ins Medium begann am 2. Tag. Kontrolleberzellen aus dem Explantat zeigten Migration von einigen Fibroblasten, die nicht länger als 10 Tage überlebten. Kulturen der porphyrischen Leber wiesen 2 Zelltypen auf, die als Fibroblasten und Hepatozyten identifiziert wurden. Letztere, braune Pigmente enthaltend, waren oft doppelkernig, ein Befund ähnlich der original porphorischen Leber. Nach 6

Wochen wurde eine der Subkulturen einer porphyrischen Leber im Fluoreszenzmikroskop untersucht. Die Fluoreszenz war minimal bei den Fibroblasten, aber intensiv bei den Zellen mit braunem Pigment. Die Auswertung ergab einen Peak bei 637 nm, was einem Protoporphyrinmaximum von $6366 \text{ \AA}$ gleichkommt. Routineanalysen des Serums und des Bluts zeigten keine Anämie bei den Mäusen mit 1 % Griseofulvin in der Nahrung verglichen mit Kontrollgruppen nach 3 Wochen. Jedoch wurde ein Anstieg des Gesamtbilirubin, der alkalischen Phosphatase und der SGOT bei behandelten Mäusen gegenüber Kontrollmäusen festgestellt.

Die folgende Tabelle 9 zeigt die mittlere Konzentration von Serumhemopexin und Erythrozytenprotoporphyrin und -coproporphyrin bei 5 mit Griseofulvin behandelten Gruppen und einer Kontrollgruppe. Es bestand eine positive Korrelation zwischen der Hemopexinkonzentration und dem Logarithmus der Protoporphyrinkonzentration. Ähnlich lag eine lineare Korrelation zwischen dem Hemopexinstand und dem Coproporphyringehalt vor.

Bosse und Bogdaszewska-Czabanowska (1967) haben einen reproduzierbaren Nebenfund im Tierversuch beschrieben:

Die Provokation latenter Ektromelie (Mäusepocken) bei Mäusen unter erhöhter Griseofulvindosis. Bei der Ektromelie handelt es sich um eine Virusinfektion, deren akute Form zum Tod und deren chronische Form zur Ektromelie führt.

Im Vorversuch wurden 60 weiße, männliche Mäuse mit einem Durchschnittsgewicht von 18,8 g verwendet. Es erfolgte eine Einteilung in 3 Gruppen zu je 20 Tieren. Gruppe A bekam oral eine Tagesdosis von 30 mg Griseofulvin (Fulcin), Gruppe B je 5 mg, Gruppe C war Kontrollgruppe.

Im Hauptversuch wurde das Ergebnis des Vorversuchs mit Tieren derselben Sendung kontrolliert (Gruppe D: 25 Mäuse, 30 mg Griseofulvin/Tag; Gruppe E: 13 Mäuse, Kontrolle).

Tabelle 9 : Serum-Hemopexin und Erythrozytenporphyrin bei Mäusen mit einer durch Griseofulvin erzeugten Porphyrrie.

Status der Maus	Anzahl der Mäuse	Serum	Erythrozyten	
			Protoporphyrin ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	Coproporphyrin ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)
Kontrolle	20	113,25 $\pm$ 4,48	17,47 $\pm$ 2,03	1,46 $\pm$ 0,50
1 Tag porphyrinisch	7	163 $\pm$ 13,32	39,20 $\pm$ 6,15	6,06 $\pm$ 0,65
2 Tage porphyrinisch	19	187,89 $\pm$ 15,93	55,12 $\pm$ 8,38	10,22 $\pm$ 2,04
1 Woche porphyrinisch	24	224,92 $\pm$ 9,26	544,31 $\pm$ 84,67	10,50 $\pm$ 1,66
3 Wochen porphyrinisch	24	281,71 $\pm$ 22,03	1902,96 $\pm$ 270,55	20,65 $\pm$ 2,07
7 Wochen porphyrinisch	6	233,33 $\pm$ 30,55	913,50 $\pm$ 239,0	13,09 $\pm$ 2,16

Die Ergebnisse sind als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung ausgedrückt.

Im 2. Hauptversuch wurden 80 männliche Tiere (ca. 20 g) einer neuen Sendung aus derselben Zucht verwendet. Wieder wurde Fulcin S an 3 Gruppen zu je 20 Tieren verfüttert. Die Tiere der Gruppe F bekamen 30 mg/Tag, die der Gruppe G 5 mg/Tag, die der Gruppe H 0,2 mg/Tag. Die Tiere der Gruppe I dienten zur Kontrolle.

Der Virusnachweis erfolgte durch Eikultur aus Organmaterial. Die Nahrung bestand in einer Altromin-Diät für Mäuse.

Ergebnis des Vorversuchs:

Allgemeinzustand und Verhalten zwischen Kontrolltieren und den mit Griseofulvin behandelten Gruppen unterschieden sich deutlich. Ein größerer Teil der Tiere (vor allem in der Gruppe A) zeigte Freßunlust, Desinteresse an der Umgebung und saß gemeinsam in einer Ecke des Käfigs. Dies konnte bei der Gruppe A am frühesten beobachtet werden.

Die folgende Tabelle 10 gibt Auskunft über die Durchschnittsgewichte der Tiere. Dabei wurden die Gewichte der verstorbenen Tiere mit einberechnet.

Tabelle 10 : Durchschnittliche Gewichtszunahme von an Ektromelie leidenden Mäusen unter Griseofulvinbehandlung.

Versuchstag	Gruppe A 30 mg / Tag (Griseofulvin)	Gruppe B 5 mg / Tag	Gruppe C Kontrolle
1. Tag	19,3 g	19,28 g	17,88 g
2. Tag	19,3 g	20,9 g	18,7 g
20. Tag	17,2 g	19,7 g	21,2 g
30. Tag	18,7 g	19,9 g	22,4 g

Klinisches Bild : In der Gruppe A traten die ersten Todesfälle plötzlich und bei sehr schlechtem Allgemeinzustand auf. Bei einzelnen Tieren bestand der Eindruck einer angedeuteten Lähmung. Nur ein Tier hatte einen entzündlichen Prozeß am Schwanz, der schließlich abgestoßen wurde.

In der Gruppe B beobachtete man während der 2. und 3. Woche Schwellungen und Ulcerationen der hinteren Extremitäten, Entzündungen am Schwanz und eine Blepharoconjunktivitis.

Gruppe A und B zeigten einen reduzierten Allgemeinzustand, die Kontrollgruppe war unauffällig. Jedoch fand man auch hier Hauterscheinungen und Blepharoconjunktivitis.

Abbildung 10 zeigt die Anzahl und den Zeitpunkt der Todesfälle innerhalb der einzelnen Gruppen unter der Griseofulvinbehandlung. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen der Griseofulvindosis und der Letalität. Aber auch in der Kontrollgruppe starben viele Tiere (6 von 20).

Ergebnis des 1. Hauptversuchs:

Zur Sicherung der Ergebnisse wurden der 30 mg-Versuch (Gruppe D, 25 Tiere) und die Kontrolle (Gruppe E, 13 Tiere) wiederholt. Auch hier fand sich wieder eine deutliche Korrelation zwischen der Zahl der Todesfälle in der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe. (In der Gruppe D starben 5 von 25 Tieren bis zum 13. Tag, in der Gruppe E starb 1 von 13 Tieren am 5. Tag). Klinischer Verlauf und Allgemeinzustand entsprachen denen des Vorversuchs. In der Kontrollgruppe fand man bei einem Tier klinische Anzeichen von Ektromelie.

Ergebnis des 2. Hauptversuchs:

Der Allgemeinzustand entsprach dem des Vorversuchs. Gruppe H war unauffällig ebenso wie die Kontrollgruppe.

Klinisches Bild ; Blepharoconjunktivitis trat in der Gruppe F (30 mg

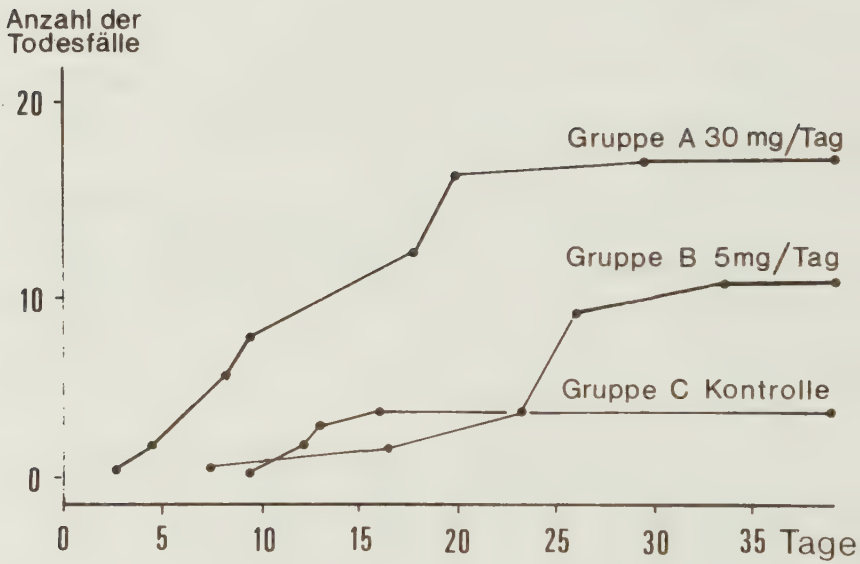


Abb. 10 : Letalität bei Ektromelie unter Griseofulvinbehandlung (20 Tiere pro Versuchsgruppe, Vorversuch).

Griseofulvin) am 7. Tag, in der Gruppe G (5 mg Griseofulvin) am 9. Tag und in der Gruppe H (0,2 mg Griseofulvin) am 15. Tag auf. Diesen Erscheinungen folgten 1 – 3 Tage später (Gruppe F und G) bzw. 10 Tage später (Gruppe H) weitere Hauterscheinungen. Dabei handelte es sich um Schwellungen, sowie Ulcerationen an Nasenrücken, Unterlippe und hinteren Extremitäten. Keine Hauterscheinungen sah man in der Gruppe J .

Am 5., 6. und 7. Tag traten in der Gruppe F ohne Vorankündigung die ersten Todesfälle auf, in der Gruppe G am 6., 7. und 8. Tag und in der Gruppe H am 26. Tag. Die Kontrollgruppe blieb ohne Todesfall. Wiederum besteht eine deutliche Korrelation zur Griseofulvindosis und Dauer der Verabfolgung (Abbildung 11).

Bei der Sektion sah man stecknadelkopfgroße Nekrosen der Leber und der Milz. Der makroskopische Befund war mit der klinischen Diagnose einer Ektromelie vereinbar.

Abschließend ist zu den Tierversuchen zu bemerken: Nach Paget und Walpole (1958) ist die tierexperimentelle Toxizität von Griseofulvin sehr gering. Im akuten Versuch an der Ratte beträgt die LD_{50} nach i.v.-Applikation 400 mg/kg. Intraperitoneal wurden 2000 mg/kg über mehrere Tage und peroral noch weit höhere Dosen toleriert.

Bei chronischer Verabreichung bis zu einem Jahr erbrachten Tagesdosen, die den therapeutischen Anwendungsbereich um ein vielfaches übertrafen, an verschiedenen Tierspezies keinen Hinweis auf toxische Wirkungen. Hohe Dosen von 100 – 200 mg/kg, an Ratten i.v. verabfolgt, können einen colchizinähnlichen, mitosehemmenden Effekt in den Testes und am Knochenmark hervorrufen; bei Mäusen wurde dies ebenfalls beobachtet. Maximaldosen, oral verabreicht, riefen jedoch keine cytostatischen Wirkungen hervor.

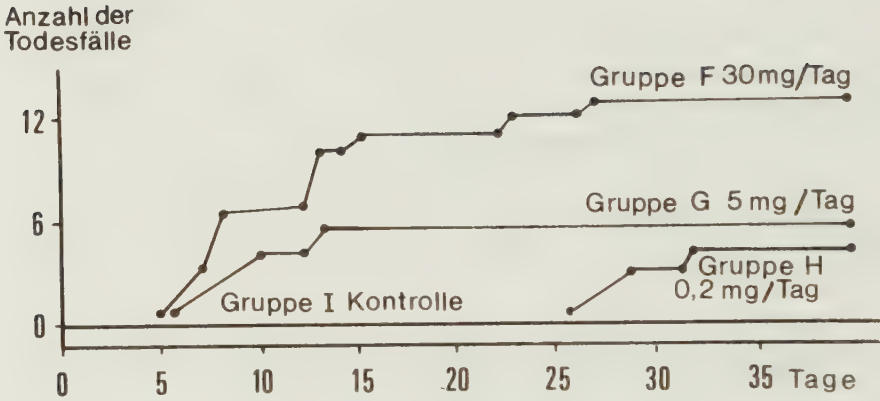


Abb. 11 : Letalität bei Ektromelie unter Griseofulvinbehandlung
(20 Tiere pro Versuchsgruppe, 2. Hauptversuch).

II. Nebenwirkungen bei der Behandlung von Patienten

1. Haut

a) Lichtempfindlichkeitsreaktionen

Jarrett (1976) beschreibt Lichtempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten unter Griseofulvinbehandlung. Patienten, die Griseofulvin einnahmen, entwickelten vom Sonnenlicht hervorgerufene, heftige Sonnenbrandreaktionen. Es wurden Erytheme beobachtet. Man nimmt an, daß die durch Griseofulvin verursachte Lichtempfindlichkeit auf die Induktion eines künstlichen erythropoetischen protoporphyräeähnlichen Status zurückzuführen ist. Es ist letzten Endes jedoch nie bewiesen worden, daß orale Griseofulvineinnahme beim Menschen zur gleichen gesteigerten Porphyrinsynthese wie bei Mäusen führt. Das Maximum des Griseofulvinabsorptionsspektrums tritt zur gleichen Zeit wie die Sonnenbrandreaktionen der Haut auf. Man könnte also die durch Griseofulvin verursachte Lichtempfindlichkeit mehr einem photodynamischen Mechanismus zuordnen.

b) Allergisches Exanthem

Exantheme sind nach Griseofulvinbehandlung sehr selten. Sie können morbiliform, scarlatiniform, urtikariell oder hämorrhagisch sein, Übergangsformen sind möglich. Im folgenden, von Pöhler und Michalski (1972) beschriebenen Fall konnten Antikörper gegen Griseofulvin im Patientenserum nachgewiesen werden. Ein 8 Jahre altes Mädchen wurde wegen einer Trichophytia profunda capilliti stationär behandelt. Die Patientin bot folgendes Erscheinungsbild: Der gesamte behaarte Kopf war gerötet, ödematös aufgequollen und mit gelblich-bräunlichen Krusten bedeckt, aus denen sich auf Druck hin eine serös-eitrige Flüssigkeit entleerte. Die Haare ließen sich leicht ausziehen, die Haarwurzeln waren aufgequollen. An Oberlippe, Kinn

und linker Wange befand sich ein pfenniggroßer, scharf begrenzter Herd, ebenfalls mit Krusten bedeckt, die ebenso eine serös-gebliche Flüssigkeit beinhalteten. Hals- und Nackenlymphknoten waren leicht geschwollen. Die BKS war mäßig beschleunigt (19/30), im Blutbild sah man Leukozytose. Der Pilznachweis vom behaarten Kopf und Gesicht ergab in der Kultur: *Trichophyton verrucosum*. 13 Tage nach Beginn der Behandlung mit 3 x 125 mg Griseofulvin microfein / Tag per os trat am Stamm und Extremitäten ein urtikarielles Exanthem auf, das den Abbruch der Behandlung erzwang.

Noch am gleichen Tag wurde der Lymphozytentransformationstest mit Griseofulvin und Trichophytin durchgeführt, der eine spezifische Stimulation gegenüber Griseofulvin ergab (Tabelle 11).

Tabelle 11 : Ergebnisse des Lymphozytentransformationstestes

Ansatz	Trichophytin- Polysacch. AG	Griseo- fulvin	PHA	Kontrolle
	1 : 1000	2,5 µg/ml		
Eagle- Medium	3,0 ml	3,0 ml	3,0 ml	3,0 ml
Patienten- serum	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
AG	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml	-
Trans- formation	18 %	54 %	89 %	11 %
Spez. Trans- fusion	7 %	43 %	78 %	-
Ergebnis	negativ	positiv		

PHA = Phythämagglutinin; Trichophytin-Polysacch. - AG =
Trichophytin-Polysaccharid-N-Komplexantigen

Gegenüber Trichophytin konnte keine spezifische Stimulation nachgewiesen werden.

Das Exanthem verschwand nach Absetzen der Griseofulvintherapie. Der Entstehungsmechanismus des Exanthems nach Griseofulvinbehandlung ist nach wie vor ungeklärt. Vermutet werden Exantheme allergischer bzw. nichtallergischer (Jarisch-Herxheimer-Reaktion) Herkunft, welche harmlos sind und von selbst wieder abklingen. Echte allergische Griseofulvinexantheme sind sehr selten, jedoch durchaus möglich, wie der eben beschriebene Fall zeigt. Zur Abklärung medikamentös-allergischer Griseofulvin-Nebenwirkungen eignet sich der Lymphozytentransformationstest hervorragend.

c) Candidiasis

Es gibt viele Faktoren, die das Wachstum von *Candida albicans* begünstigen und worunter Griseofulvin bemerkenswert erscheint. Von Bessière (1972) sind 3 Fälle beschrieben, bei denen sich plötzlich unter Griseofulvinbehandlung eine Candidiasis entwickelte.

Fall 1 : Jean-Luc, 16 Jahre, 70 kg.

18.2.70 : Mykose in der Leistengegend, die schon seit 2 Monaten bestand. Zahlreiche Fäden von *Epidermophyton floccosum* ohne Kokken und ohne *Candida*. Bestätigung durch die Kultur. Es erfolgte eine Behandlung mit 500 mg micronisiertem Griseofulvin/Tag.

5.3.70 : Vollständige Heilung. Direkte Prüfung auf *Epidermophyton floccosum* negativ. Der Pruritus war seit dem 4. Tag der Behandlung verschwunden, die noch 15 Tage bei gleicher Dosis fortgesetzt wurde.

11.3.70 : Enormer erythematös-squamöser Ausbruch, der sich auf die alten Orte der *Epidermophytie* beschränkt. Die direkte Überprüfung zeigt einen wahrhaften Brei von Pilzen und Fäden von *Candida*, was die Kultur beweist. Die Behandlung besteht in einem Stop der Griseofulvintherapie und 3 Millionen Einheiten Nystatin/Tag über

5 Tage hinweg. Keine lokale Behandlung.

16.3.70 : Verschwinden der Läsionen. Die direkte Überprüfung ist ebenso wie die Kultur negativ.

15.1.72 : Keinerlei Rezidiv, noch irgendeine Epidermophytie, noch eine Candidiasis.

Fall 2 : Daniel, 30 Jahre, 68 kg.

Es besteht seit 6 Monaten eine Impetigo herpetiformis (Hebra).

In der Kultur wird *Trichophyton mentagrophytes* nachgewiesen. Dieselbe Therapie, dieselben Kontrollen, dieselbe Entwicklung wie bei Fall 1. Die Candidiasis erschien am 18. Tag in Form von Papeln von 3-4 mm Größe, weinrot, umgeben von einem abgelösten, auf die Epidermis beschränkten, mazerierten und gesättigten Ring von *Candida albicans*. Heilung nach 14 Monaten.

Fall 3 : François, 45 Jahre, 72 kg.

Keine Kulturen bei diesem Patienten, der am 19. Tag einer Griseofulvintherapie (0,5 g/Tag) wegen einer Mykose in der Leistengegend, zweifelsohne durch *Epidermophyton floccosum* verursacht und seit 3 Monaten bekannt, das Erscheinungsbild von peripilären Pusteln und einer Balanitis bot. Reinkultur von *Candida* in der direkten Prüfung. Trotz Griseofulvin-Stop und Anwendung von Anti-Candida - Salben zeigte dieser Patient 16 Tage später große mazerierte Flächen und gründige Ulcerationen im Niveau von Oberschenkel und Scrotum. Die Balanitis hatte sich verschlimmert. Überhaupt ergab die direkte Prüfung ein myzelartiges Verfilzen. Es wurden nun 3 Millionen Einheiten Nystatin/Tag verordnet. Allein das trocknete die Läsionen innerhalb von 5 Tagen aus und ließ sie vernarben. Ein Jahr später waren sie völlig abgeheilt.

d) Porphyrie

Im Zeitraum von 1955 - 1969 wurden von Donald, Hunter, Roman und Taylor (1970) in Süd-Australien 71 Fälle von Porphyrie diagnostiziert, die sich wie folgt aufteilen ließen (Tabelle 12):

Tabelle 12 : Süd-Australische Fälle von Porphyrie im Zeitraum von 1955 - 1969.

Anzahl der Fälle	Porphyrietyp	Geschlecht		Alter in Jahren
		m	w	
31	akut intermitt.	12	19	18-70
34	Cutanea tarda	29	5	37-75
4	Variegata	3	1	13-64
1	Unklassifiziert	1	-	68
1	Erythropoet. Protoporphyria	1	-	20

Dabei fand man, daß Griseofulvin dazu neigt, alle Typen der hereditären Porphyrie zu verschlimmern, jedoch verschlimmert es Fälle symptomatischer Porphyria nicht. Bei allen Porphyrien kann man gewisse Basisprinzipien der Behandlung empfehlen, wobei es einleuchtend ist, porphyrinogene Chemikalien zu vermeiden. Man sollte also Patienten mit hereditären Typen der Porphyria kein Griseofulvin geben.

Veränderungen im Porphyrinstoffwechsel sind auch im Tierversuch nachweisbar (Lochhead, Dagg, Goldberg 1967).

Thiers, Moulin und Perrot (1970) berichten über einen Fall von Porphyria cutanea tarda, bei dem es zu akuten Schüben nach Griseofulvineinnahme kam.

Beim Menschen ist das porphyrinogene Vermögen des Griseofulvin nicht so ausgeprägt wie im Tierversuch. Bei der akut intermittierenden Porphyrie kann dieses Medikament akute und schwere Schübe verursachen, die mitunter sogar tödlich sein können. Bei der Porphyria cutanea tarda scheinen durch Griseofulvin verursachte Schübe hingegen selten zu sein und es existiert wahrscheinlich nur ein Fall, der von Bleiberg (1964) beschrieben wurde. - Es wird ein Patient vorgestellt, der schon vorher, während und nach dem Schub beobachtet werden konnte.

Seit 1962 bemerkte der Patient das Auftreten von Urticarialäsionen auf den der Sonne ausgesetzten Arealen. Seit Mai 1966 hat er kleine, blasige Läsionen nach einem längeren Aufenthalt in der Sonne, und zwar an Handrücken, Vorderarm, Schädel und Hals. In der Klinik wurden in diesen Bereichen mehrere Bläschen, einige krustige Läsionen und zahlreiche Vernarbungen festgestellt. Auf der behaarten Haut fand man Orte von seborrhoischem Haarausfall, die Läsionen glichen denen im Gesicht. Die Haut war an den dem Licht ausgesetzten Stellen hyperpigmentiert und es existierte eine Hypertrichose am Backen. Die körperliche Untersuchung ergab keinen weiteren pathologischen Befund. Die Biopsie einer erhabenen Blase am Handrücken zeigte eine totale Epidermisablösung mit einer zellosen Flüssigkeit. Der Boden war bedeckt von zahlreichen geschwollenen Hautpapillen ohne inflammatorische Infiltration. Es bot sich das Bild einer Porphyria cutanea -Blase.

Nachdem man den Patienten 2 Jahre aus den Augen verloren hatte, kam er erneut im September 1968 wegen eines Schubs seiner Krankheit. Kurz zuvor hatte er einen Arzt wegen einer Coryza (Schnupfen) aufgesucht. Dieser verschrieb ihm Griseofulvin, weil er am Handrücken Läsionen bemerkt hatte und eine Mykose vermutete. Der Patient nahm 500 mg Griseofulvin auf und entwickelte noch am selben Abend heftige Schmerzen im Epigastrium, Übelkeit, Schweißausbrüche und befand sich in einem schlechten Allgemeinzustand.

3 Tage später manifestierte sich der Ausschlag mit einer bis dahin nicht beobachteten Heftigkeit. Die Blasen waren jetzt auch am Rumpf, Thorax und an den Armen zu finden. Der blasige Ausschlag des Handrückens und der behaarten Haut war verstärkt, der Urin dunkelrot. Transaminasen SGOT : 79, SGPT : 61 Units. Der Patient wurde mit Monophosadénine (80 mg/Tag) behandelt, woraufhin sich sein Zustand besserte. Seine letzte Behandlung erfolgte im Februar 1970. Im Urin schied er 430 μ g Uroporphyrin/24 h und 120 μ g Koproporphyrin/24 h aus. Der Stuhl enthielt 35,5 μ g Koproporphyrin/g Trockengewicht, 1,08 μ g Uroporphyrin und 13,5 μ g Protoporphyrin.

e) Lupus erythematodes

Die folgenden 2 Fälle von Watsky und Lynfield (1976) sollen zeigen, daß Griseofulvin Lupus erythematodes (LE) beschleunigen bzw. verschlimmern kann. Der eine Patient hatte eine Photosensitivitätsreaktion auf Griseofulvin, welche sich in LE-Hauterscheinungen äußerte, ohne ein früheres Auftreten von LE. Der andere, bei dem LE bekannt war, entwickelte eine systematische Reaktion, bestehend aus Fieber und Übelkeit.

Fall 1 : Ein 52 jähriger Mann entwickelte 1947 erstmals juckende, in Gruppen auftretende Bläschen, für die eventuell 1956 die Diagnose einer Dermatitis herpetiformis gestellt wurde. Dies wurde durch Hautbiopsie abgeklärt und mit Sulfapyridin und dann Dapsone unter Kontrolle gebracht.-

Im April 1972 ersuchte er, während er 50 mg Dapsone/Tag nahm, um eine Behandlung seiner Onychomykose. Das Kratzmaterial seines linken Zeigefingernagels zeigte Pilzbefall bei direkter Überprüfung und *Trichophyton rubrum*-Wachstum in der Kultur. Griseofulvin ultrafine (250 mg 3 x/Tag) und eine Tolnaftatlösung zur örtlichen Behandlung wurden verschrieben. Im Sommer bekam er

einen erythematösen Hautausschlag an sonnenexponierten Stellen.

Bei der Untersuchung im November 1972 zeigten sein Brustkorb und seine Oberarme die scharf begrenzten, schuppenden, hypopigmentierten, atrophischen Plaques eines discoiden LE. Die Hautbiopsie ergab LE.

Die Griseofulvintherapie wurde gestoppt, und auf eine 0,5 %ige Triamcinolon-Creme hin verschwanden die Hautläsionen bis auf die Hypopigmentation.

Im Sommer 1973 bemerkte er Erytheme in den hypopigmentierten Arealen, die mit Triamcinolonsalbe behandelt wurden. Das Vermeiden von Sonnenschein und der Gebrauch von Uval^R Sonnencreme verhinderten eine weitere Verschlimmerung seines discoiden LE 1973 und 1974! Als er 1975 untersucht wurde, hatte er keine aktiven LE-Läsionen mehr.

Fall 2: Bei einem 45-jährigen Farbigen wurde LE diagnostiziert. Außerdem hatte er eine Proteinurie mit 2,5 g/24 h. Außer Haut und Nieren war nichts befallen. Nachdem er auf Prednisonbehandlung hin eine gesteigerte Proteinurie und Ödeme entwickelte, gab man zusätzlich Azathioprin. Azathioprin mußte jedoch wegen Übelkeit und nephrotischem Syndrom wieder abgesetzt werden. Seine knötchenartigen Hautläsionen entwickelten sich zu typischen disseminierten discoiden LE-Läsionen, die mit Betamethason-Salbe behandelt wurden.

2 Jahre danach fingen seine Hautläsionen zu jucken an, dehnten sich aus und wurden erythematös. Es wurde Epidermophyton floccosum nachgewiesen.

Daraufhin wurde eine Behandlung mit Griseofulvin-ultrafine (500 mg/Tag) und Tolnaftatlösung (örtlich) begonnen. Die Hautläsionen besserten sich, aber 2 Wochen später klagte der Patient über Myalgie, Arthralgie und Schwäche. Außer Fieber und einem Cushing-ähnlichen Äußeren war sein Erscheinungsbild normal. Griseofulvin wur-

de abgesetzt, woraufhin am nächsten Tag das Fieber schwand. Er fühlte sich zusehends besser, bis er schließlich nach 2 Wochen zu seiner Arbeit zurückkehren konnte. Seit diesem Zeitpunkt wurde die Dermatophyteninfektion mit Tolnaftat und Haloprogin unter Kontrolle gebracht. – Wenn LE zum ersten Mal durch Griseofulvin hervorgerufen wird, wie im Fall 1, kann es einen latenten LE demaskieren, so wie es die Corticosteroide mit dem latenten Diabetes mellitus können.

Es werden in der Literatur noch weitere Fälle von LE nach Griseofulvineinnahme erwähnt (Alexander 1966; Anderson, Torre 1966). Patienten mit diagnostiziertem LE sollten bei Pilzbefall Griseofulvin daher vermeiden.

f) Sensibilisierung der Haut

Bei einer Umfrage bei 1670 Dermatologen der Bundesrepublik durch Goetz (1972) und Goetz und Reichenberger (1972) wurde unter anderem die Frage nach der Sensibilisierung der Haut durch Griseofulvin betrachtet. 324 Hautärzte haben Hautausschläge verschiedenster Art beobachtet (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13 : Art der Hautreaktion unter Griseofulvingabe und Häufigkeit der gemachten Beobachtungen.

Anzahl der Dermatologen	Art der Hautreaktion
88	Urticaria
73	Exanthem ohne nähere Präzisierung
76	morbiliformes Exanthem
42	scarlatiniformes Exanthem
34	Lichtsensibilisierungen
9	Purpura
1	generalisiertes pustulöses Exanth.
1	symptomatisches Erythema exsudativum multiforme
324	

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wurde das Exanthem als vorübergehend beschrieben. Es dürfte sich dabei um eine Herxheimer-Reaktion handeln, wobei das Exanthem individuell verschieden maculoturticariell, scarlatiniform oder morbiliform auftritt. Die Hautläsionen treten fast immer erst nach 1 - 2 Wochen Griseofulvinbehandlung auf. Echte Allergien mit Nachweis von Antikörpern, positiven Intracutantests oder positiven Scratchtests sind äußerst selten. 34 Fälle von Lichtsensibilisierungen oder deren Verdacht weisen auf eine Porphyrinstoffwechselstörung der Leber hin. Sie waren jedoch nicht ernster Natur.

Lediglich ein Hautarzt teilte 3 Fälle schwerster Hauterscheinungen nach 12-15 tägiger Griseofulvintherapie mit, was jedoch auch andere Ursachen haben kann, da Griseofulvin in üblicher Dosierung, oral verabreicht, nicht toxisch ist und keine Vergiftungen machen kann. Dies geht schon aus der schlechten H_2O -Löslichkeit und der fehlenden Kumulation hervor.

Im Kapitel Haut wären schließlich noch drei russische Arbeiten zu erwähnen.

g) Onychomykose

In der ersten Arbeit von Rukavishnikova (1975) wird eine moniliale (durch Candida verursacht) Onychomykose erwähnt, die sich während der Behandlung einer Rubromykose mit Griseofulvin entwickelte.

h) Stevens-Johnson - Syndrom

Die zweite Arbeit von Belkin und Saiyan (1973) behandelt die Ätiologie und Pathogenese des Stevens-Johnson-Syndrom. Dabei wurden 2 Kinder beobachtet, die ein Stevens-Johnson-Syndrom nach Griseofulvinbehandlung und Erkrankung an Mumps entwickelten. Der klinische Prozeß manifestierte sich mit ausgedehnten Läsionen auf der Haut und den mucösen Membranen der natürlichen Öffnungen, wobei die Läsionen hauptsächlich vom erythematösen Typ waren.

i) Herpes zoster

Die letzte der drei russischen Arbeiten von Chistiakov (1969) beschreibt schließlich noch einen Herpes zoster, der sich im Lauf einer Griseofulvinbehandlung entwickelte. Bei 4 Patienten, die an Mykosen der Haut und der Nägel, hervorgerufen durch *Trichophyton rubrum*, litten, war dies der Fall. Danach kann Griseofulvin in therapeutischen Dosen die Entwicklung von Herpes zoster nicht verhindern, was im Widerspruch zu veröffentlichten Ergebnissen steht, die sich auf eine antivirale Eigenschaft von Griseofulvin beziehen.

2. Blut, Urin, Stuhl

a) Porphyrin in Blut, Urin und Stuhl

Lochhead, Dagg und Goldberg (1967) untersuchten 7 Patienten, die Griseofulvin in Zeiträumen von 4-49 Monaten genommen hatten. Gemessen wurden Koproporphyrin in Blut, Urin und Stuhl und Protoporphyrin. Nur bei einem einzigen Patienten fand man einen erhöhten Porphyrinwert im Stuhl. Griseofulvin war 49 Monate lang genommen worden und man fand folgende Werte: Koproporphyrin 53,6 $\mu\text{g/g}$ Trockengewicht und Protoporphyrin 105,7 $\mu\text{g/g}$ Trockengewicht.

Ein Patient, der 12 Monate lang Griseofulvin einnahm, hatte erhöhte Blutporphyrinspiegel: Koproporphyrin 54,3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ Erythrozyten und Protoporphyrin 552 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ Erythrozyten.

Auch Fiedler (1971) beschäftigte sich mit den durch Griseofulvin veränderten Porphyrinwerten. Wie schon bekannt, bewirkt Griseofulvin durch Induktion der δ -Aminolävulinat-Synthetase unter bestimmten Bedingungen eine verstärkte Synthese von Porphyrinen sowohl in der Leber als auch im erythropoetischen System.

Bei Griseofulvingabe kam es zur erhöhten Ausscheidung von Koproporphyrin und Protoporphyrin in den Faeces. Auch bei den Erythrozyten waren diese Werte erhöht. Aber auch bei unbehandelten Dermatophytiepatienten war die fäcale Porphyrinausscheidung bei normalen Blutporphyrinkonzentrationen ebenfalls erhöht. Weiterhin beobachtete man teilweise enorm hohe Porphyrinwerte im Urin. Es ließ sich eine Abhängigkeit der Porphyrinausscheidung im Urin von der Dauer der Griseofulvin-Applikation darstellen. Bei längerer Gabe von Griseofulvin kam es zu einem bedeutenden Anstieg. Wie Griseofulvin bei Patienten wirkt, die bereits an einer Porphyrie erkrankt sind, ist im Kapitel "Haut" beschrieben.

b) Chronische Myelose

Der folgende Fallbericht von Koenig, Berthold, Hienz und Brittinger (1969) beschreibt das Auftreten einer chronischen leukozytären Leukämie nach Behandlung mit Griseofulvin. Eine 48 jährige Frau wurde erstmals im Oktober 1966 aufgenommen. Seit 1960 litt sie an Magengeschwüren. Bei der Aufnahme zeigte die Patientin Symptome einer chronischen Gastritis, jedoch konnten keine Magengeschwüre gefunden werden. Zusätzlich hatte sie eine Dermatomykose (Tinea) der Haut, Nägel, Füße und der linken Hand. Zu diesem Zeitpunkt zeigte das periphere Blutbild keine Veränderungen, die auf eine hämatologische Störung hingewiesen hätten. Die Milz war nicht palpabel. Am 22.10.1966 wurde die Patientin nach Essen in die Dermatologische Universitätsklinik zur Behandlung der Dermatomykose überwiesen. Sie bekam micronisiertes Griseofulvin (Fulcin) in Einzeldosen von 125 mg 4 mal am Tag. Nach der Entlassung (29.10.1966) wurde sie mit Griseofulvin weiterbehandelt und zwar mit einer Gesamtdosis von 31 g Griseofulvin bis Ende Dezember 1966. Die Griseofulvinbehandlung war kombiniert mit einer Nagelentfernung. Die Dermatomykose sprach gut an. Im August 1967 wies die Patientin keine Zeichen einer Tinea mehr auf. Im Juli 1967 war die Patien-

tin wegen eines Verkehrsunfalls wieder stationär behandelt worden. Eine Blutroutineuntersuchung ergab eine hohe Leukozytenzahl ($30800/\text{mm}^3$) und eine Linksverschiebung im Granulozyten-Zell-Bild. Das Knochenmark war hyperzellulär und zeigte ein Übergewicht der unreifen granulopoetischen Zellen ebenso wie eine leichte Eosinophilie. Die vorläufige Diagnose lautete Leukämie, die Patientin wurde rücküberwiesen.

Bei der Wiederaufnahme war der Allgemeinzustand gut (31.7.67), aber das Blutbild wies stark auf eine chronische granulozytische Leukämie hin. In den folgenden Monaten blieb die Leukozytose bestehen, wobei die Patientin alle Anzeichen einer chronischen Phase der chronischen granulozytären Leukämie einschließlich Milzvergrößerung aufwies, mit Ausbleiben der Aktivität der alkalischen Phosphatase in den peripheren Granulozyten und Gegenwart des Ph^1 -Chromosoms in Knochenmarkszellen. Zusätzlich zum Ph^1 -Chromosom zeigte der Karyotyp eine weitere Aberration, die nicht der chronischen Phase einer chronischen granulozytären Leukämie zugeordnet werden konnte. Es handelte sich dabei um das Auftreten eines großen submetazentrischen Extrachromosoms, ähnlich denen der Gruppe B, bei gleichzeitigem Fehlen eines Chromosoms der C-Gruppe. Man vermutete, daß dieses Extrachromosom das fehlende C-Chromosom sei, dessen lange Arme verlängert wären. Jedoch konnte der Ursprung dieses zusätzlichen Chromosomenmaterials nicht genau bestimmt werden. Eine Übertragung von Material des langen Armes des Ph^1 -Chromosoms schied aus, da das Ph^1 -Chromosom in allen Zellen vorhanden war, wohingegen das andere nur in 60 % aller Zellen vorhanden war. Es bestand deshalb ein autosomales Mosaik im Karyotyp : $46,XX,21q- - /46,XX,(12?)q+,21q-$.

Am 12.2.68, als die Leukozyten auf $134000/\text{mm}^3$ angestiegen waren, wurde die Bestrahlung der Milz angeordnet, woran man bis zum 12.3.68 festhielt, als eine Gesamtdosis von 350 R gegeben wurde. Die Leukozyten sprachen vorübergehend auf die Radiotherapie an,

wobei ein Minimum von $52\,000/\text{mm}^3$ am 16.4.68 erreicht wurde. Am 17.10.68 begann man die Chemotherapie mit Busulfan (10 mg/Tag). Während der folgenden Wochen wurde der Leukozytenspiegel normal und die Milz war nicht mehr palpabel. Die Busulfantherapie wurde am 11.11.68 nach einer Gesamtdosis von 250 mg unterbrochen. Bis Mai 1969 blieb die Patientin unauffällig. Danach jedoch stiegen die Leukozyten erneut an und die Milz vergrößerte sich wieder.

Man hatte bisher nur leichte und vorübergehende Leukopenien und hypochrome Anämien beobachtet. Andererseits ist bekannt, daß Personen mit geschädigten oder abnormen Chromosomen ein höheres Leukämie-Risiko haben als solche mit normalen Chromosomen. Betrachtet man die chronische granulozytäre Leukämie anhand von Studien an monozygoten Zwillingen, so besteht ein gehäufter Hinweis, daß das Ph^1 -Chromosom eine erworbene und keine konstitutionelle Anomalie darstellt.

Es kann sein, daß der eben beschriebene Zusammenhang zwischen Griseofulvin und chronischer Myelose auf Zufall beruht, jedoch muß ein Causalzusammenhang in Erwägung gezogen werden.

c) Antagonismus zu Warfarin

Griseofulvin beeinflusst den Abbau von Warfarin. Dazu werden 4 Fälle von Cullen und Catalano (1967) beschrieben.

Fall 1: Ein 45 jähriger Mann, der Warfarin für einen Zeitraum von 16 Monaten (nach Herzinfarkt) mit nur geringer wöchentlicher Variation erhielt, bekam wegen einer Dermatophyteninfektion der Haut Griseofulvin. Die täglichen Prothrombinzeiten ergaben einen signifikanten Abfall der Prothrombinaktivität, der aber auch auf eine vorhergegangene, zeitweise Lockerung der Warfarin-Therapie zurückzuführen sein könnte. Nachträglich kam es zu einem signifikanten Abfall, bedingt durch Ethchlorvynol-Therapie.

Fall 2 : Ein gesunder 30 jähriger Freiwilliger wurde mit Warfarin behandelt und bekam 1 g Griseofulvin/Tag. Es ergab sich keinerlei Wirkung,auf die Prothrombinzeit. Auf Verdopplung der Griseofulvin-dosis hin bemerkte man eine bedeutende Unterdrückung der Antikoagulantienaktivität.

Fall 3 : Eine 65 jährige Frau bekam wegen eines Mitralklappen-ersatzes Warfarin. Aufgrund eines zusätzlichen Dermatophyteninfektes nahm sie microcristallines Griseofulvin (250 mg, 4 x/Tag). Man bemerkte einen Abfall der Antikoagulantienaktivität, was sich auch durch gesteigerte Warfarindosierung nicht beseitigen ließ. Die Patientin setzte Griseofulvin spontan ab, als sie keine Besserung ihrer Hautinfektion bemerkte. Daraufhin stieg ihre Antikoagulantienaktivität wieder auf Werte vor der Griseofulvintherapie an. Man gab ihr dann 2 x täglich 500 mg microcristallines Griseofulvin zusammen mit den Mahlzeiten. Wieder fiel die Antikoagulantienaktivität und wieder konnte dieses Abfallen durch Absetzen des Griseofulvin beseitigt werden.

Fall 4 : Ein gesunder 26 jähriger Freiwilliger wurde mit Warfarin behandelt. Trotz 2 g und später 4 g microcristallinem Griseofulvin/Tag bemerkte man keinen Effekt auf die Antikoagulantienaktivität. Die Serum-Griseofulvin-Werte wurden bestimmt, und die gefundenen normalen Werte dieses Antibiotikums machen die Frage nach verminderter Absorption als Grund des Fehlens einer Wirkung auf die Antikoagulantienaktivität bedeutungslos. Die Ergebnisse werden in den folgenden Abbildungen 12-15 gezeigt.

Man kann zum Schluß kommen, daß man Patienten mit Antikoagulantientherapie sorgfältig beobachten muß, wenn ihnen Griseofulvin oder andere Pharmaka wie Ethchlorvynol gegeben werden.

Abb. 12-15 : Antikoagulantienaktivitäten im Plasma von Patienten
mit mikrokristalliner Griseofulvintherapie.

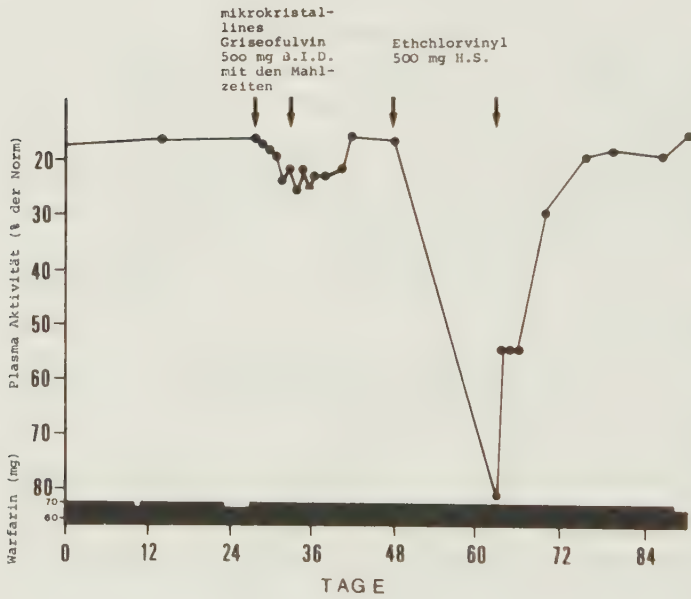


Abb. 12 : Patient 1

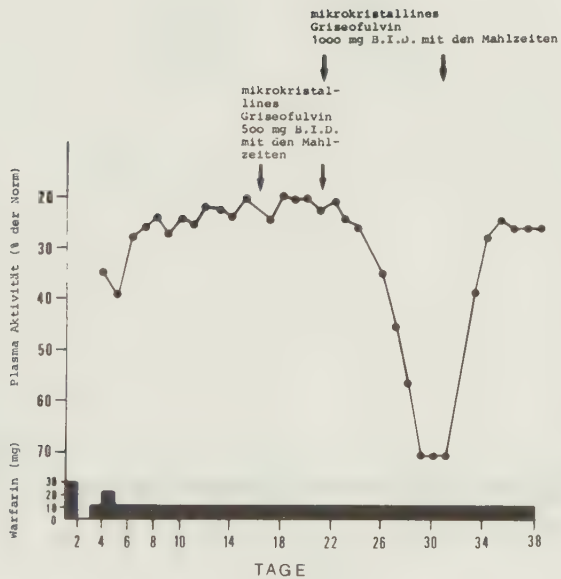


Abb. 13 : Patient 2

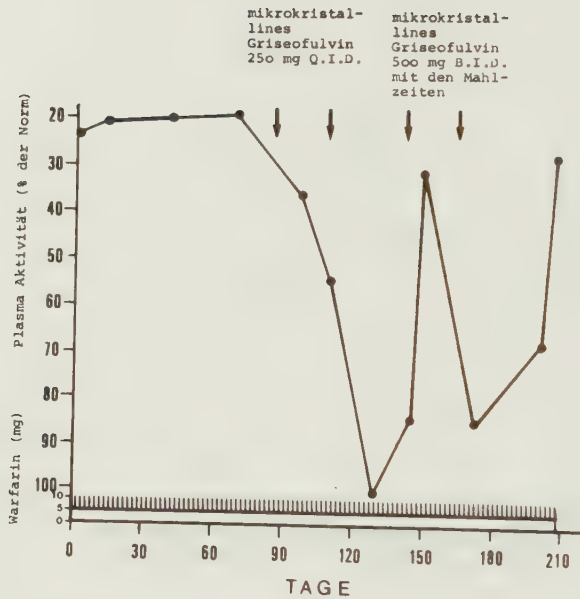


Abb. 14 : Patient 3

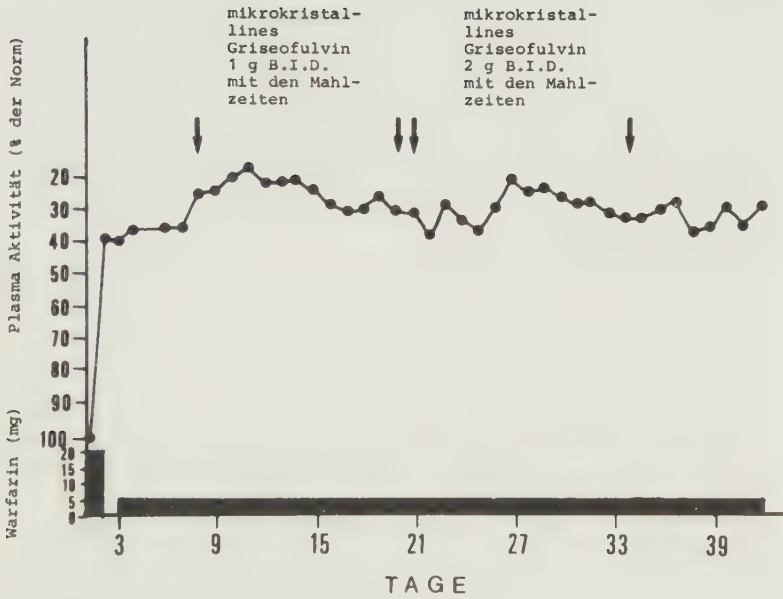


Abb. 15 : Patient 4

d) Änderung der Antikoagulantientoleranz

Ergänzend zu diesem Kapitel kann man noch folgende Beobachtung von Nelius (1974) erwähnen.

Griseofulvin entfaltet einen antagonistischen Effekt auf die Antikoagulantien, was auf einer Induktion der Leberenzyme beruht. Daraus folgt ein schnellerer Abbau, weshalb sich die Plasmahalbwertszeit des Gerinnungshemmers verkürzt, so daß sich ein Wirkungsverlust (Ansteigen des Quickwertes) bemerkbar macht. Man muß daher den antihypoprothrombinämischen Effekt des Griseofulvin durch eine Dosissteigerung des Vitamin-K-Antagonisten für die Zeit der gleichzeitigen Verordnung ausgleichen.

3. Leber

a) Fragliche Schädigung

Nach Goetz (1972) und Goetz und Reichenberger (1972) kann die Frage nach Schädigung der Leber fast durchwegs verneint werden, wenn sich auch bei Patienten, die wegen Nagelmykosen mit Griseofulvin behandelt worden waren, erhöhte Koproporphyrin-, Protoporphyrin- und sogar erhöhte Erythrozytenporphyrinmengen fanden. Jedoch auch bei pilzkranken Patienten, die kein Griseofulvin genommen hatten, traten erhöhte Porphyrinwerte auf. Außerdem müßte ein 65 kg schwerer Mensch bei einer 1 - 2,5 %igen Griseofulvinhaltigen Nahrung (50 g Fett, 60 g EW, 450 g KH = 2490 cal) pro Tag ca. 5,6 - 14 g Griseofulvin zu sich nehmen, was wesentlich mehr ist als die übliche Dosierung.

b) Intrahepatische Cholestase

Jedoch wird von Chiprut, Viteri, Jamroz und Dyck (1976) auch ein Fall intrahepatischer Cholestase nach Griseofulvinbehandlung berich-

tet, der durchaus erwähnenswert scheint. Trotz der sehr wohl bekannten Hepatotoxizität und -carcinogenität bei Mäusen gibt es nur 2 Fallberichte über Hepatotoxizität beim Menschen.

Ein 63-jähriger Mann wurde im Mai 1973 wegen einer Onychomykose der Fußnägel mit 500 mg Griseofulvin/Tag behandelt. Im September klagte er über Pruritus und beidseitig tastbare Ödeme, woraufhin Griseofulvin abgesetzt wurde, da das klinische Bild an eine Hypersensitivität gegenüber dem Antibiotikum denken ließ. Die Leberfunktionsprobe ergab normale Werte. Im November unterzog sich der Patient wegen starkem Hypertonus einer bilateralen, renalen Endarterioektomie. Während der Operation entdeckte man Gallensteine und es wurde eine Cholecystektomie durchgeführt. Die Untersuchung des Ductus communis und ein transoperatives Tubenchoangiogramm zeigten keine Anomalien. Der Patient bekam während der Operation 5 Vollblutkonserven. Bei seiner Entlassung Ende November waren Blutdruck und Leberfunktion normal.

Ende Dezember begann man erneut mit der Griseofulvintherapie. Drei Wochen später traten Anorexie, allgemeines Unwohlsein und Pruritus auf, jedoch wurde kein Fieber, noch Schüttelfrost, Hautausschlag, Abdominalschmerzen, noch Gelenkschmerzen registriert. Alkoholkonsum und Einnahme anderer Drogen waren nicht bekannt.

Am 1.2.74, 10 Tage nach Fortdauer der Symptome, kam der Patient erneut ins Hospital. Man fand bei der Untersuchung einen skleralen Ikterus, keine Lymphadenopathie, keinen Hautausschlag, keine Hyperpigmentation, vasculäre Anomalien, noch andere Symptome einer chronischen Leberentzündung. Die Narbe war gut verheilt. Leber und Milz waren nicht palpabel. Die Onychomykose der rechten Zehennägel bestand nach wie vor. Die Labordaten sind auf folgender Tabelle 14 zu sehen.

Eine Brustaufnahme zeigte außer einem calcifizierten Granulom im linken Mittellappen der Lunge nichts Pathologisches. Griseofulvin

Tabelle 14 : Zusammenfassung wichtiger Labordaten

Datum	Häma- to- krit (%)	Leuko- zytenzahl (Anzahl/ mm ³)	Blut- Harn- stoff - Stick- stoff (mg %)	Biliru- bin (mg %)	SGOT (Kar- men U)	Alkali- sche Phosphatase (K - Au)	Pro- throm- bin- zeit (s)	Serum- albu- min (g %)	Serum- globu- lin (g %)
7. 9. 73	46	5000	35	0,8	45			4,0	3,5
12.11. 73	46	6000	40						
26.11. 73	42	5500	38	0,9	46	24		3,5	3,6
1. 2. 74	41	9800	28	3,4	75	43	11,6	3,3	4,0
8. 2. 74				2,4	26	35			
6. 3. 74	42	5000		1,1	54	32			
1. 5. 74	44	6900	36	0,7	30	17	11,0		
7. 8. 75	44	5000	32	0,8	30	15		3,0	4,0

wurde abgesetzt und man begann eine Therapie mit Diphenhydramin Hydrochlorid (50 mg alle 8 h) wegen dem Pruritus. Am 7.2.1974 ergab eine Leberbiopsie Cholestase. Das leichte, inflammatorische Infiltrat in den Periportalfeldern wurde vernachlässigt. Eine Woche nach Absetzen des Griseofulvins besserte sich der Appetit des Patienten. Die Übelkeit war verschwunden, der Pruritus war nicht mehr so stark. Die Labordaten zu diesem Zeitpunkt finden sich ebenfalls in obiger Tabelle.

Am 12.2. wurde der Patient nach Hause geschickt. Es bestanden außer minimalem Pruritus keine Symptome mehr. Am 6.3. war der Pruritus völlig verschwunden. Auch die Leberbiopsie am 1.5.1974 war ohne Befund. Der Patient wurde am 7.3.1975 ein letztes Mal gesehen, wobei sämtliche Leberteste normal waren und der Patient keinerlei Klagen vorbrachte.

Cholestatische Gelbsucht ist außerdem nur noch in einem Fall berichtet worden. Es handelte sich dabei um einen 14 jährigen Jungen, der über 4 1/2 Monate verteilt 36,7 g Griseofulvin bekam; er hatte intrahepatische Cholestase, bestätigt durch Laparotomie und Leberbiopsie, welche 7 Monate nach Absetzen von Griseofulvin nachließ.

Beide Fälle zeigten eine Hypersensitivitätsreaktion, beim einen mit Oedemen und Pruritus, beim anderen mit Pruritus und Gelbsucht. Bei beiden konnte eine Besserung nach Absetzen der Therapie erzielt werden.

4. Augen

Beim dermatologischen Konvent von Thun (1966) wurde von Jadasshon, Lozeron, Brun, Gaudin, Maggiora und Vidmar der Fall eines 2 Jahre alten Kindes erwähnt. Das Kind bekam wegen einer Pilzinfektion 10 g Griseofulvin über einen Zeitraum von 2 Monaten.

Am Ende der Behandlung bemerkten die Eltern einen Abfall der Seh-

schärfe. In der Augenklinik diagnostizierte man eine bilaterale Opticusatrophie. Das Kind hatte zwar eine Makro-Cornea, jedoch trat der Abfall der Sehschärfe unmittelbar nach der Griseofulvinbehandlung auf.

Ein halbes Jahr später trat eine leichte Besserung ein; das Kind konnte Gegenständen, die man ihm zeigte, mit den Augen folgen.-

Auch früher schon war ein flüchtiges Maculaoedem und eine Sehschärfenminderung durch Griseofulvin beschrieben worden (Delmann und Leubuscher 1963 und Meyler 1966).

5. Niere

Nach Abramowicz und Edelmann (1968) ist die Nephrotoxizität der meisten Anti-Infekt-Drogen reversibel; wenn das Pharmakon bei den ersten Anzeichen einer Toxizität abgesetzt wird, verschwinden die klinischen Nierenerscheinungen fast vollständig. Ohne pathologische Überprüfung kann jedoch nicht gesagt werden, ob die Heilung vollständig oder unvollständig ist. Die Nephrotoxizität soll zwei Erscheinungsformen haben: 1) direkte Schädigung durch die Droge selbst, 2) Hypersensitivität.

Meistens ist die Nephrotoxizität von der Dosis abhängig, und man unterscheidet häufige Nephrotoxizität (Amphotericin, Bacitracin) von gelegentlich auftretender (Kanamycin, Colistin, Streptomycin, Cephaloridin, Sulfonamide) und ungewöhnlicher Nephrotoxizität (Methicillin, Penicillin G, Tetracyclin, Gentamycin).

Griseofulvin zählt zur letzten Gruppe. Es wurde über Albuminurie und Zylindurie berichtet.

6. Spermiogenese

Das Hauptinteresse einer Betrachtung von Haensch (1969) zielte dahin, ob Griseofulvin die Spermiogenese beeinträchtigen und so zu einer Erbschädigung führen kann.

14 Männer bekamen 2 g Griseofulvin/Tag über einen Zeitraum von einem Vierteljahr. Das wöchentlich kontrollierte Spermiogramm zeigte keine Veränderung hinsichtlich der Ejakulatmenge, Spermienzahl, Morphe und Motilität. Auch die Hodenbiopsie nach Behandlungsabbruch zeigte keinerlei destruktive Veränderungen.-

12 Männer bekamen 6 Monate lang die gleiche Dosis. Auch hier waren keinerlei Veränderungen zu bemerken.

Über Erbschäden läßt sich bis jetzt nichts in der Literatur finden.

Im Tierversuch wurde bei parenteraler Verabfolgung von Griseofulvin in hohen Dosen (10-20 fache, normale Dosis) bei Ratten eine anti-mitotische Wirkung (wahrscheinlich Hemmung der Nucleinsäuresynthese) gefunden.

7. Embryotoxizität und Schwangerschaft

In einer Umfrage von Goetz und Reichenberger (1972) verordneten 1229 (73,5 %) von 1670 befragten Dermatologen Griseofulvin während der Schwangerschaft nicht. Nur 143 Dermatologen (8,5 %) entschieden sich für eine Behandlung mit Griseofulvin während der Schwangerschaft. 298 Kollegen (18 %) beantworteten die Frage nicht. Man kann den hohen Prozentsatz der ablehnenden Haltung gegenüber Griseofulvin vielleicht mit dem Conterganprozeß und den im Tierversuch bei Extrem Dosen beobachteten Mitosehemmungen begründen.-

Hemmungen der Zellteilungsfähigkeit können sich in mannigfaltiger Weise auswirken, z.B. als Teratoembryopathie. Experimentelle Un-

tersuchungen, die in diese Richtung zielen, sind bekannt geworden durch die Tierexperimente von Slonitskaiya (1969).

Wie bereits bemerkt, verordnet die Mehrzahl der befragten Dermatologen Griseofulvin nicht während der Gravidität. Interessant sind jedoch die Mitteilungen der Kollegen, die Griseofulvin mit oder ohne Kenntnis einer Gravidität verordneten.

Die folgende Tabelle 15 zeigt die Applikation von Griseofulvin während der Schwangerschaft ohne nachteilige Folgen. Die Dosierung war sehr unterschiedlich (zwischen 14 Tagen bis 6 Monaten, 4 x 125 mg Griseofulvin-Feinpartikel, häufiger noch 3 x 125 mg).

Tabelle 15 : Applikation von Griseofulvin in der Schwangerschaft ohne nachteilige Folgen.

Anzahl der Dermatologen	Kommentare
16	nur mit "ja" beantwortet (gesunde Kinder)
5	in Unkenntnis der Gravidität verordnet (gesunde Kinder)
15	bis 4 Wochen lange Therapie (gesunde Kinder)
8	bis 3 Monate lange Therapie (gesunde Kinder)
4	nur bei akuten Trichophytien (gesunde Kinder)
12	Langzeittherapie bis zu 6 Monaten (gesunde Kinder)
55	nur nach dem 4. oder späterem Schwangerschaftsmonat, teils nach Rücksprache mit dem Gynäkologen (gesunde Kinder)
19	seit Conterganprozeß nicht mehr, vorher Griseofulvin immer gegeben (gesunde Kinder)
134	

Die nächste Tabelle spiegelt die Komplikationen während der Gravidität wieder. Interessant wäre, ob es sich hier um einen kausal-genetischen Zusammenhang handelt.

Tabelle 16 : Während oder nach der Griseofulvinbehandlung bei Gravidität erhobene Befunde.

Häufigkeit der Beobachtung	Anormaler Befund, Bemerkungen
2 mal	Abort im 2. Graviditätsmonat
4 mal	" " 3. "
1 mal	" " 4. "
1 mal	Griseofulvin wurde in der Schwangerschaft gegeben, bis ein mongoloides Kind geboren wurde
1 mal	Teratoembryopathie. Längere Griseofulvineinnahme in der Gravidität
9 mal	

Obwohl Goetz und Reichenberger keinen Zusammenhang zwischen den Nebenwirkungen und der Griseofulvineinnahme während der Gravidität sehen, raten sie, im Falle einer Gravidität in der Regel kein Griseofulvin zu verordnen, da es sich bei einer Dermatomykose nicht um eine vitale Indikation handelt. Außerdem ist noch nicht bekannt, ob Griseofulvin die Placenta passieren kann oder nicht.

Auch folgendes Kuriosum scheint mir noch erwähnenswert. So war es in 2 Fällen langjähriger kinderloser Ehen im Verlauf einer Griseofulvintherapie (4-8 Wochen lang) zur Konzeption gekommen. Die Kinder waren gesund.

8. Zentralnervensystem und Nervensystem

a) Toxische Enzephalitis

Bei Durchsicht der Literatur fanden Sagatov und Sisov (1967) Arbeiten, die von einer Zerstörung der Psyche durch Griseofulvin sprechen. Ebenso waren bereits angioneurotische Oedeme und Urticaria beschrieben worden. Bis jetzt konnten keine genauen Beobachtungen über die Zerstörung der Gehirnnerven gemacht werden bis auf folgenden Fall einer toxischen Enzephalitis während einer Griseofulvintherapie, der von Sagatov und Sisov (1967) beschrieben wurde. Ein 8 jähriges Mädchen kam mit einer Pilzerkrankung der Kopfhaut in die Klinik. In der Anamnese fanden sich Keuchhusten und Masern. Nach einem Monat der Pilzerkrankung stellte man folgendes fest. Die inneren Organe waren ohne Befund, eine Besserung der Pilzerkrankung war jedoch noch nicht eingetreten. Die Behandlung war mit 0,15 g Griseofulvin 3 x pro Tag durchgeführt worden. Dazu hatte man einmal in der Woche die Haare abrasiert, den Kopf gewaschen und die erkrankten Stellen am Kopf mit Phosphatsalbe behandelt. Außerdem verabreichte man noch Vitamin B und C. Nach 15 Tagen der Behandlung trat Doppelsehen auf. Der hinzugezogene Neuropathologe Prof. Gordon stellte folgendes fest: Augäpfel ohne Befund, leichtes Schielen, Blickfeld ohne Befund, Konvergenz links ohne Befund, Konvergenz rechts mit Befund, konvergentes Schielen, Augenhintergrund ohne Befund, Lichtreaktion ohne Befund, Gehirnnerven ohne Befund, Gefühl, Bewegung, Reflexe ohne Befund, vegetatives Nervensystem ohne Befund, Mädchen ist ruhig. Die Diagnose lautete auf toxische Enzephalitis mit Rückenmarksbeteiligung. Daraufhin wurden die Vitamine und Griseofulvin abgesetzt. Die Behandlung bestand jetzt in Gabe von Glutaminsäure, Prosepin und Zuckerk 3 x pro Tag.

Nach 4 Tagen ließ das Doppelsehen nach und verschwand schließlich. Auch die Konvergenz war danach ohne Befund. Nach 10 Tagen konnten keine Nebenwirkungen mehr festgestellt werden, die eigentliche Pilzerkrankung aber blieb bestehen. Daher gab man nun Griseofulvin in kleineren Dosen 3 x am Tage. Nach 4 Tagen trat wieder Schielen auf, das aber nach zwei weiteren Tagen trotz Weiterbehandlung wieder verschwand. Das Mädchen konnte schließlich geheilt entlassen werden.

b) Griseofulvin und Dysgeusia

Fogan (1971) berichtet über einen 31 jährigen Patienten, der wegen einer chronischen Trichophytoninfektion seiner Füße 2 x täglich 250 mg Griseofulvin bekam. Nach 25 Tagen wurde die Behandlung abgesetzt. Die Hyphen verschwanden jedoch nicht und so wurde 1 Woche später wieder mit der Griseofulvintherapie begonnen (250 mg am Morgen, 500 mg am Abend). 3 Wochen später hatte sich eine Dysgeusia entwickelt. Der Patient konnte nicht mehr richtig schmecken. So verschiedene Geschmacksrichtungen wie Rindfleisch, Süßigkeiten, Fruchtsäfte und Kaffee schmeckten alle gleich. Der Geschmack dieser Speisen konnte nicht beschrieben werden, jedoch war er weder bitter noch metallisch. Die Zunge war tast- und temperatursensibel geblieben. Eine Infektion im Mund bestand nicht.

Da die Dysgeusia nach einer Woche noch nicht verschwunden war, wurde Griseofulvin abgesetzt. Nach einer weiteren Woche erschien der Geschmackssinn subjektiv wieder normal. Ein formeller Geschmackstest wurde nicht angeordnet. Der Patient nimmt jetzt ein anderes Mittel gegen seine Pilzinfektion. Er hat keine bekannten Arzneimittelallergien. -

Es ist vielleicht von Interesse, daß Patienten, die D-Penicillamin einnehmen, gewöhnlich Störungen im Geschmackssinn aufweisen. D-Penicillamin und Griseofulvin stammen beide von *Penicillium*stämmen ab.

Jedoch ist der Mechanismus der Geschmacksstörung noch unbekannt.

Die Beschreibung des Patienten von seiner "Geschmackslosigkeit gegenüber allen Nahrungsmitteln und Geschmacksrichtungen" läßt vermuten, daß nicht nur sein Geschmackssinn, sondern auch der Olfactorius von Griseofulvin angegriffen war.

c) Psychotische Symptome

Lastnick (1974) berichtet über eine Patientin, die nach einer Griseofulvinbehandlung eine schwere Psychose, Kopfschmerzen und mikrovesikuläre Hautausschläge entwickelte.

Die Fallbeschreibung: Eine 61 jährige Frau wurde wegen schwerer Kopfschmerzen, Depressionen, beeinträchtigter Erinnerung, Verwirrung und Halluzinationen des Gehörsinns aufgenommen. Diese Symptome waren 4 Tage zuvor aufgetreten, nach einem Monat Griseofulvineinnahme wegen einer Pilzinfektion der Füße. Man fand einen mikrovesikulären Hautausschlag über dem Occipitalareal. Ansonsten ergab sich kein pathologischer Befund. Griseofulvin wurde abgesetzt und die Symptome verschwanden nach einer Woche.

d) Zentralnervöse Erscheinungen

Die Nebenwirkungen am ZNS können so stark auftreten, daß man die Griseofulvintherapie absetzen muß. Besonders wichtig sind die Kenntnisse dieser Nebenwirkungen, wenn der Patient eine Tätigkeit ausübt, die große Aufmerksamkeit erfordert.

In einem früher beschriebenen Fall wurde ein Jet-Pilot von dieser Art Nebenwirkungen betroffen (Goodman, Gilman 1965).

In der Hautpoliklinik von Gävle bekamen in einem Zeitraum von 2 Jahren 3 Patienten ähnliche Symptome unter Griseofulvintherapie (Hillström und Kjellin 1974).

Fall 1 : Ein 60 jähriger Mann, der seit 1/2 Jahr an juckenden und schuppenden Ausschlägen am Oberschenkel und an einer Nagelmykose der Finger- und Zehennägel litt, bekam 500 mg Fulcin/Tag. Bereits nach der ersten Tablette traten bei dem Patienten in der Nacht Kopfschmerzen auf. Die Behandlung wurde fortgesetzt und es kam zu Konzentrationsschwierigkeiten, Schwindel, Ataxie mit Gangunsicherheit und Desorientierungsgefühl.

Bei Absetzen des Medikaments verschwanden die Symptome. Bei 2 erneuten Versuchen mit der Griseofulvintherapie traten die Symptome wieder auf. Ansonsten war der Patient gesund und Blut und Harn waren ohne Befund.

Fall 2 : Ein 40jähriger Landwirt steckte sich bei seinen von der Scherenflechte befallenen Tieren an. Die Kultur zeigte Trichophyton verrucosum. Der Patient bekam 2 x 500 mg Fulcin/Tag. Noch am Nachmittag desselben Tages klagte er über heftige Kopfschmerzen und fühlte sich wie in Trance. Die Nacht über hatte er Druckgefühl über dem Kopf. Beim Aufstehen am Morgen gelang es ihm kaum, seine Bewegungen zu koordinieren. Er nahm eine weitere Tablette, woraufhin sich die Symptome verschlimmerten. Er hatte Schwierigkeiten, Gegenständen mit den Augen zu folgen, Schwindelgefühl und Gleichgewichtsstörungen. Man brach die Therapie ab mit dem Erfolg, daß der Patient bis auf leichte Kopfschmerzen symptomlos wurde.

Fall 3 : Der 15 Jahre alte Sohn des eben beschriebenen Patienten wurde gleichzeitig mit dem Vater wegen der gleichen Mykose mit 1 x 500 mg Fulcin behandelt.

In der Nacht bekam der Junge Kopfschmerzen, war nach Aussage der Mutter benommen und konnte auf Ansprache hin keine adäquate Antwort geben. Als er am Morgen eine weitere Tablette zu sich nahm, stellten sich derartige Koordinationsschwierigkeiten ein, daß er nicht mit dem Fahrrad zur Schule fahren konnte. Die Symptome verschwanden vollkommen nach Absetzen von Fulcin.

Die Literatur gibt keine Antwort auf die Frage nach der Ursache dieses doch ziemlich dramatischen Symptomenkomplexes. Da es sich bei Fall 2 und 3 um Vater und Sohn handelt, könnte man eventuell an einen hereditären Enzymdefekt denken, was aber auch nur als vage Vermutung aufgefaßt werden kann.

F) DISKUSSION

Griseofulvin ist ein Mittel gegen Mykosen der Kopfhaut, der Haut und deren Anhangsgebilde. Es stellt nach wie vor die wirksamste Substanz dar, die eine Heilung von Mykosen der Finger- und Zehennägel durch eine orale Medikation ermöglicht. - Immel und Schmidt (1958) beschreiben 3 Fälle, bei denen sich die Trichophytie ohne Nebenwirkungen zurückbildete; Rellin (1969) war bei 149 Patienten erfolgreich (80 % der Fingernägel-, 60 % der Zehennägeltrichophytien, nur 22 Rezidive). - Indikationen sind somit Hautpilzkrankungen, die durch Dermatophyten hervorgerufen werden. Gegen tiefe Mykosen und Candidainfektionen ist Griseofulvin jedoch unwirksam. Griseofulvin wirkt nicht fungizid. Die Therapie, insbesondere der Nagelmykosen, ist daher trotz guter Erfolge mit Griseofulvin problematisch, und man strebt bei Onychomykosen der Zehennägel fast immer eine gleichzeitige Nagelextraktion an.

Die Resorption des Griseofulvin kann durch fettreiche Mahlzeiten gesteigert werden, der Abbau kann durch andere Pharmaka wie zum Beispiel Barbiturate beschleunigt werden. Jedoch kann auch Griseofulvin selbst den Abbau anderer Pharmaka beschleunigen.

Griseofulvin ist in der Bundesrepublik Deutschland unter den Namen Likuden^R und Fulcin^R erhältlich. Für den Erwachsenen ist eine Tagesdosis von 1 Tablette Fulcin S 500 zu 500 mg Griseofulvin oder 4 Tabletten Fulcin S zu je 125 mg Griseofulvin empfohlen. Bei Bedarf kann die Dosis verdoppelt werden. Kindern gibt man 1-2 Tabletten Fulcin S zu je 125 mg Griseofulvin pro Tag.

Im Tierversuch zeigte sich, daß Griseofulvin Mißbildungen in der Nachkommenschaft hervorrufen kann. So kam es bei Katzen, die wegen einer Scherenflechte mit Griseofulvin behandelt worden waren, zur Geburt von anomalen Kätzchen. Die Kätzchen hatten verkürzte Schwänze und Hinterbeine, Fehlen der Phalangen oder verschmolzene

Phalangen der hinteren Gliedmaßen. Daneben traten als Mißbildungen Gaumenspalten, Einäugigkeit, bilaterale Anophthalmie, Exenzephalus, Fehlen von Maxillen, äußerer Nase und weichem Gaumen, blindes Enden der Nasenhöhle, Fehlen der Symphyse und der Schwanzwirbel, Anal- und Colonatresie, Fehlanlage der Hoden und Hydrozephalus auf.

Bei Versuchen mit Ratten traten Gewichtsverlust, verzögerte Skelettossifikation, verminderte Überlebensrate des Wurfs, Klumpfüße, Analatresie, winklige Rippen, deformierte Schädelknochen, Anophthalmie, nur einseitige Anlage der Keimdrüsen, Wolfsrachen, Unterentwicklung der Hirnhemisphäre, Hydrozephalus, Nabelhernien, Anomalien in der Entwicklung von Nieren und Genitalien, sowie Gefäßerkrankungen, Schwanzanomalien und Exenzephalus auf. Die Spermatogenese war durch Griseofulvin nicht beeinträchtigt.

Griseofulvin kann also im Tierversuch teratogen und embryotoxisch wirken. Allerdings wurden bei den Versuchen hohe Griseofulvin-Dosen angewandt.

Die Kanzerogenität des Griseofulvin wurde hauptsächlich im Mäuseversuch untersucht. Hier beobachtete man Störungen des Porphyrinstoffwechsels mit Leberzellnekrosen, Gallengangsproliferationen und Zirrhose sowie multiple Hepatome. Außerdem sah man Mammakarzinome, Lungenadenome, Thymuslymphome, Leberatypien, Bronchopneumonien, Lymphadenitis, Myokarditis, Nephropathien, Pyelonephritis, Traumen und obstruktive Uropathien. Äußerst hepatokarzinogen ist Griseofulvin dann, wenn es neugeborenen Mäusen parenteral injiziert wird. Beunruhigend ist, daß Griseofulvin primäre Leberkarzinome bei Mäusen hervorrief, wenn man es, in Menge und Dauer vergleichbar der Dosis, die am Menschen angewandt wird, verfütterte.

Die Toxizität des Griseofulvin kann im Tierversuch durch Kombination mit Piperonyl-Butoxid gesteigert werden.

Die Hemopexinkonzentration stieg zusammen mit dem Erythrozyten-

spiegel bei Mäusen, an die hohe Griseofulvin-Dosen verfüttert worden waren. Ebenso unter hohen Griseofulvin-Dosen konnte bei Mäusen eine latente Ektromelie (Mäusepocken) erzeugt werden. Daneben traten Schwanzanomalien, Schwellungen und Ulcerationen der hinteren Extremitäten, Entzündungen am Schwanz und Blepharokonjunktivitis auf.

Trotzdem soll die tierexperimentelle Toxizität von Griseofulvin gering sein. Die LD_{50} beträgt nach i.v.-Applikation bei der Ratte 400 mg Griseofulvin/kg. Intraperitoneal wurden 2000 mg/kg über mehrere Tage, peroral weit höhere Dosen toleriert. Bei verschiedenen Tierspezies traten überhaupt keine toxischen Erscheinungen auf, obwohl lange Zeit mit hohen Dosen gefüttert worden war. Jedoch beobachtete man bei hohen Dosen von 100–200 mg Griseofulvin/kg, i.v. verabreicht, einen colchizinartigen, mitosehemmenden Effekt in den Testes und am Knochenmark. Dieser Effekt konnte bei oral verabreichten Maximaldosen nicht beobachtet werden.

Auch bei der Behandlung von Patienten mit Griseofulvin kommt es zu Nebenwirkungen, die in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit als Kopfschmerzen, Nausea und Erbrechen, gastrointestinale Störungen, Kreislaufwirkungen und psychische Alternationen auftreten. Beschrieben sind außerdem Einzelfälle von Neuralgien, Müdigkeit, Schwindelgefühl, Nervosität, Appetitlosigkeit, abdominelle und thorakale Schmerzen, Muskelkrämpfe, sowie Alkoholintoleranz, Photosensibilität und Aphthise.

Als leichte und reversible Nebenwirkungen kennt man noch Arthralgie, Depressionen, Alpträume, Schlaflosigkeit, Lethargie, Herabsetzung des Beurteilungsvermögens, Hörverlust, Leukopenie, Albuminurie und Fieber, als schwere oder ungewöhnliche Nebenwirkungen akute, intermittierende Porphyrie, explosive, exfoliative Dermatitis, Lupus erythematoses, transientes Maculaödem und Dysgeusie.

Viele dieser Nebenwirkungen sind in der Literatur von 1967 - 1977 beschrieben. Auf diese Nebenwirkungen wird in der Arbeit näher eingegangen.

Patienten, die unter Griseofulvintherapie standen, entwickelten heftige vom Sonnenlicht hervorgerufene Sonnenbrandreaktionen, was man als photodynamischen Mechanismus auffassen könnte.

Bei einem 8-jährigen Mädchen wurde unter der Griseofulvinbehandlung ein Exanthem der Kopfhaut beobachtet, das nach Absetzen des Griseofulvins verschwand.

Griseofulvin begünstigt das Wachstum von *Candida albicans*. So entwickelten 3 Patienten unter der Griseofulvinbehandlung plötzlich eine Candidiasis, die nur durch Absetzen von Griseofulvin und Anwendung von Nystatin beherrscht werden konnte.

Bei Patienten mit einer Porphyrie fand man, daß Griseofulvin dazu neigt, alle Formen der hereditären Porphyrie zu verschlimmern, was bei symptomatischer Porphyrie nicht der Fall ist.

Es sind 2 Fälle beschrieben, die zeigen, daß Griseofulvin einen Lupus erythematodes (LE) beschleunigen bzw. verschlimmern kann.

Der eine Patient hatte eine Photosensitivitätsreaktion auf Griseofulvin, welche sich in LE-Hauterscheinungen äußerte ohne ein früheres Auftreten von Lupus erythematodes. Der andere, bei dem ein Lupus erythematodes bekannt war, entwickelte eine systematische Reaktion bestehend aus Fieber und Übelkeit. Nach Absetzen der Griseofulvintherapie verschwanden die Hauterscheinungen.

324 von 1670 im Jahr 1972 befragten Dermatologen der Bundesrepublik Deutschland haben Hautreaktionen auf Griseofulvin wie Urticaria, Exanthem ohne Präzisierung, morbiliformes und scarlatiniformes Exanthem, Lichtsensibilisierungen, Purpura, generalisiertes, pustulöses Exanthem und symptomatisches Erythema exsudativum multiforme beschrieben. Die Hauterscheinungen waren meist vorübergehender Art. Nur ein Hautarzt teilte 3 Fälle schwerster toxischer Hauterscheinungen nach 12-15 tägiger Griseofulvintherapie mit.

Russische Arbeiten beschreiben eine moniliäre (durch *Candida* verursachte) Onychomykose, 2 Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und Fälle von Herpes zoster, die sich unter einer Griseofulvintherapie entwickelten. Man fand erhöhte Porphyrinspiegel in Blut, Urin und Stuhl. Es ließ sich eine Abhängigkeit des Porphyrinspiegels von der Dauer der Griseofulvinapplikation darstellen.

Weiterhin trat nach einer Griseofulvinbehandlung bei einer Patientin eine chronische, granulozytäre Leukämie auf. Betrachtet man die chronische, granulozytäre Leukämie anhand von Studien an monozygoten Zwillingen, so besteht ein gehäufter Hinweis, daß das Ph^1 -Chromosom eine erworbene und keine konstitutionelle Anomalie darstellt. Da aber auch bei der Patientin das Ph^1 -Chromosom vorhanden war, muß ein kausaler Zusammenhang von Griseofulvin und chronischer, granulozytärer Leukämie in Erwägung gezogen werden.

Patienten, die zusätzlich zu einer Warfarin-Therapie Griseofulvin bekamen, zeigten eine teils deutliche Unterdrückung der Antikoagulantienaktivität. Bei einer Patientin stieg die Antikoagulantienaktivität wieder an, nachdem Griseofulvin spontan von ihr abgesetzt worden war. Man muß also Patienten mit einer Antikoagulantientherapie sorgfältig beobachten, wenn man ihnen Griseofulvin zusätzlich verabreicht.

Die Frage nach einer Schädigung der Leber wird zwar fast durchwegs verneint, jedoch ist ein Fall einer intrahepatischen Cholestase während einer Medikation mit Griseofulvin bekannt geworden. Die intrahepatische Cholestase besserte sich nach Absetzen des Griseofulvins.

Bei einem Kind wurde am Ende einer Griseofulvinbehandlung eine Minderung der Sehschärfe festgestellt. Man diagnostizierte eine bilaterale Opticusatrophie. Bei dem Kind trat nur langsam eine leichte Besserung ein. Flüchtige Maculaöedeme und Sehschärfenminderung durch Griseofulvin sind auch schon früher beschrieben worden.

Auch eine Nephrotoxizität in Form von Albuminurie und Zylindurie

kann nach Griseofulvingabe auftreten. Die klinischen Erscheinungen verschwinden aber fast vollständig, wenn Griseofulvin bei den ersten Anzeichen einer Toxizität abgesetzt wird.

Eine Toxizität des Griseofulvin hinsichtlich der Spermiogenese kann bis jetzt verneint werden. In der Literatur läßt sich nichts über Erbschäden finden.

Betrachtet man eine Umfrage unter 1670 Dermatologen der Bundesrepublik Deutschland, so kann man festhalten, daß die Mehrzahl von einer Griseofulvinbehandlung bei bekannter Schwangerschaft absieht. 134 Dermatologen konnten trotz Griseofulvinbehandlung während der Gravidität keine nachteiligen Folgen für das Kind beobachten. Interessant sind jedoch die Komplikationen, die dabei von 9 Dermatologen berichtet wurden. So kam es zu Aborten im 2., 3. und 4. Graviditätsmonat, Mongolismus und Teratoembryopathie. Da noch nicht bekannt ist, ob Griseofulvin die Placenta passiert oder nicht, sollte man mit einer Griseofulvintherapie während einer Schwangerschaft nicht beginnen.

In einer russischen Arbeit wurde ein Fall einer toxischen Enzephalitis mit Rückenmarksbeteiligung beschrieben. Bei der Patientin trat nach 15 Tagen der Griseofulvinbehandlung Doppelsehen auf. Nach Absetzen des Griseofulvin verschwanden die Symptome.

Eine Dysgeusia wurde bei einem Patienten festgestellt, der wegen einer Trichophytoninfektion seiner Füße 2 x täglich 250 mg Griseofulvin bekam. Nach Absetzen der Behandlung erschien der Geschmacksinn subjektiv wieder normal. Da alle Geschmacksrichtungen betroffen waren, kann man vermuten, daß neben dem Geschmackssinn auch der Olfactorius von Griseofulvin angegriffen war. Der Mechanismus der Geschmacksstörung ist jedoch noch unbekannt.

Eine weitere Patientin zeigte schließlich bei einer Griseofulvintherapie eine schwere Psychose, Kopfschmerzen und mikrovesikuläre Hautausschläge, die aber nach Absetzen des Griseofulvin wieder verschwanden.

Auch zentralnervöse Erscheinungen wie Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, Schwindel, Ataxie mit Gangstörungen und Desorientierungsgefühl verschwanden nach Absetzen der Griseofulvintherapie wieder.

Abschließend kann man sagen, daß sich eine Griseofulvintoxizität durchaus entwickeln kann, diese aber dosisbezogen ist. Wenn eine Langzeittherapie erforderlich ist, sollten öfters Kontrollen durchgeführt werden. Griseofulvin ist nicht porphyrogen, jedoch hepatotoxisch und es kann sich eine Photodermatitis entwickeln. Im Augenblick ist Griseofulvin trotz Nebenerscheinungen noch unentbehrlich. Es besteht aber nach wie vor die Forderung nach einem antifungalen Antibiotikum, das effektiver ist als oral verabfolgtes Griseofulvin (Goldman 1970).

G) ZUSAMMENFASSUNG

Die Arbeit befaßt sich mit den toxischen Nebenerscheinungen während und nach einer Griseofulvintherapie. Berücksichtigt wurden dabei auch die Auswirkungen im Tierversuch, wobei eingegangen wird auf Teratogenese, Kanzerogenese und sonstige Nebenwirkungen.

Das Hauptaugenmerk liegt jedoch auf den Nebenwirkungen bei der Behandlung von Patienten. Es werden Nebenwirkungen auf die Haut, Blut, Urin und Stuhl, auf die Leber, Augen, Nieren, Spermiogenese, Embryogenese und Schwangerschaft sowie Zentralnervensystem und Nervensystem betrachtet.

H) LITERATURVERZEICHNIS

Abramowicz, M., Edelmann, C.M.J.R.

Nephrotoxicity of anti-infective drugs.

Clin. Pediatr. 7, 389 (1968)

Alexander, S.

Lupus erythematosus in two patients after griseofulvin
treatment of Trichophyton rubrum infection.

Brit. J. Derm. 74, 72 (1962)

Allen, A.M., Reinhardt, J.H., Akers, W.A., Gunnison, D.

Griseofulvin in the prevention of experimental human
dermatophytosis.

Arch. Dermatol. 108, 233 (1973)

Anderson, W., Torre, D.

Griseofulvin und Lupus erythematoses.

J. Med. Soc. New Jersey 63, 161 (1966)

Atkins, C.E., Johnson, R.K.

Clinical toxicities of cats.

Vet. Clin. North. Am. 5, 623 (1975)

Barrett, W.E., Bianchine, J.R.

The bioavailability of ultramicrosize griseofulvin (gris-peg)
tablets in man.

Curr. Ther. Res. 18, 501 (1975)

Bedford, C., Busfield, D., Child, K.J., MacGregor, I.,

Sutherland, P., Tomich, E.G.

Studies on the biological disposition of griseofulvin, an
antifungal agent.

Arch. Dermatol. 81, 735 (1960)

Bedford, C., Child, K.J., Tomich, E.G.

Spectrophotofluorometric assay of griseofulvin.

Nature 184, 364 (1959)

Belkin, B.G., Saiyan, E.S.H.

Etiology and pathogenesis of Stevens-Johnson Syndrome.

Vestn. Dermatol. Venerol. 47, 61 (1973)

Bessière, M.L.

Candidiasis induced by griseofulvin.

Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr. 79, 560 (1972)

Blank, H., Roth, F.H. Jr.

The treatment of dermatomycoses with orally administered griseofulvin.

A.M.A. Arch. Dermat. 79, 259 (1959)

Bleiberg, J., Wallen, M., Brodtkin, R., Applebaum, J.

Industrially acquired porphyria.

Arch. Derm. 89, 793 (1964)

Bonser, G.M.

Cancer hazards of the pharmacy.

Br. Med. J. IV, 129 (1967)

Bosse, K., Bogdaszewska-Czabanowska, J.

Untersuchungen über die Wirkung von Griseofulvin bei Mäusen:

I. Experimentelle Provokation latenter Ektromelie.

Hautarzt 18, 342 (1967)

Boyland, E.

The correlation of experimental carcinogenesis and cancer in man.

Prog. Exp. Tumor Res. 11, 222 (1969)

Chiprut, R.O., Viteri, A., Jamroz, C., Dyck, W.P.

Intrahepatic cholestasis after griseofulvin administration.

Gastroenterology 70, 1141 (1976)

Chistiakov, A.M.

Herpes zoster developing during treatment with griseofulvin.
Vestn. Dermatol. Venerol. 43, 76 (1969)

Cripps, D.J., Liem, H.H., Muller-Eberhard, U.

Griseofulvin causing hyperhemopexinemia and hepatic proliferation in mice: an in vivo and in vitro study.
J. Invest. Dermatol. 68, 82 (1977)

Cullen, S.I., Catalano, P.M.

Griseofulvin-Warfarin antagonism.
J.A.M.A. 199, 582 (1967)

Delman, M., Leubuscher, K.

Transient macular edema due to griseofulvin.
Amer. J. Ophtal. 3, 561 (1963)

Donald, G.F., Hunter, G.A., Roman, W., Taylor, A.E.

Current concepts of cutaneous porphyria and its treatment with particular reference to the use of sodium calciumedetate.
Br. J. Dermatol. 82, 70 (1970)

Duncan, W.A.M., MacDonald, G., Thornton, M.J.

Some factors influencing the absorption of griseofulvin from the gastro-intestinal Tract.
J. Pharm. Pharmacol. 14, 217 (1962)

Epstein, S.S., Andrea, J., Clapp, P., Mackintosh, D.

Enhancement by piperonyl butoxide of acute toxicity due to freons, benzo(alpha)pyrene and griseofulvin in infant mice.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 11, 442 (1967)

Epstein, S.S., Andrea, J., Joshi, S., Mantel, N.

Hepatocarcinogenity of griseofulvin following parenteral administration to infant mice.
Cancer Res. 27, 1900 (1967)

Europäisches Arzneibuch Bd. II, 221

Griseofulvinum.

Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi-Verlag,
Frankfurt (1975)

Falk, H.L., Kotin, P.

Pesticide synergists and their metabolits: potential hazards.
Ann. NY. Acad. Sci. 160, 299 (1969)

Fergusson, A.G., Logan, J.C.P., Derblay, P.R.

Response of Favus to griseofulvin.
Brit. Med. J. I, 1026 (1960)

Fiedler, H.

Zur Beeinflussung des Porphyrinstoffwechsels durch Griseofulvin.
I. Biochemische Grundlagen.
Dermatol. Monatsschr. 157, 79 (1971)

Fogan, L.

Griseofulvin and dysgeusia: Implications?
Ann. Intern. Med. 74, 795 (1971)

Fürtig, B., Kaben, K.

Spätresultate der Griseofulvintherapie.
Mykosen 11, 443 (1968)

Gartmann, H.

Erste Erfahrungen mit Griseofulvin "Fine Particle" bei der
Behandlung von Hautmykosen.
Münch. Med. Wschr. 105, 730 (1963)

Gillick, A., Bulmer, W.S.

Griseofulvin, a possible teratogen.
Can. Vet. J. 13, 244 (1972)

Giordano, M.

Sul trattamento della sclerosi sistemica progressiva con
griseofulvina.
Boll. Cent. Reumatol. 9, 1 (1972)

Götz, H.

Die Griseofulvin-Behandlung der Dermatomykosen.
, Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1962)

Götz, H.

Nebenwirkungen nach 12-jähriger Erfahrung mit der
Griseofulvintherapie.

Arch. Dermatol. Forsch. 244, 391 (1972)

Götz, H., Reichenberger, M.

Ergebnisse einer Fragenbogenaktion bei 1670 Dermatologen
der Bundesrepublik Deutschland über Nebenwirkungen bei
der Griseofulvintherapie.

Hautarzt 23, 485 (1972)

Goldman, L.

Griseofulvin.

Med. Clin. North Am. 54, 1339 (1970)

Goodman, L.S., Gilman, A.

The pharmacological basis of therapeutics. 3.edition.

Macmillan Company, New York (1965)

Haensch, R.

Griseofulvin und Spermiogenese.

Dtsch. Med. Wschr. 94, 624 (1969)

Hargreaves, G.K.

The treatment of onychomycosis with griseofulvin.

Brit. J. Dermatol. 72, 358 (1960)

Heite, H.J.

10 Jahre Griseofulvintherapie aus der Sicht des Klinikers -
Erfolge und Enttäuschungen.

in: Polemann, G., Schauenburg, M.

Chemotherapie und Immunologie der Pilzkrankheiten.

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (1972)

Hildick - Smith, G.

Antifungal agents.

Adv. Biol. Skin 12, 303 (1972)

Hillström, L., Kjellin, A.

Central nervous symptoms as side effects of mycosis treatment with griseofulvin.

Lakartidningen 71, 4310 (1974)

Huber, F.M.

Griseofulvin.

in: Corcoran, J.W., Hahn, F.E., Snell, J.F., Arora, K.L.

Antibiotics vol. III

Mechanism of action of antimicrobial and antitumor agents.

Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1975)

ICI - Pharma-Informationsheft (1977)

Immel, L., Schmidt, P.

Klassische Fälle erfolgreicher Griseofulvinbehandlung.

Mykosen 11, 1 (1968)

Ippen, H.

Index Pharmacorum.

Thieme, Stuttgart (1968)

Jadasshon, W., Lozeron, H., Brun, R., Gaudin, P., Maggiora, A.,

Vidmar, B.

Of griseofulvin.

Dermatologica 135, 35 (1967)

Janke, D.

Zur Griseofulvinbehandlung in der Praxis.

Mykosen 9, 221 (1966)

Jarratt, M.

Drug photosensitization.

Int. J. Dermatol. 15, 317 (1976)

Kallet, A., Aaron, H.

Griseofulvin: a new formulation and some old concerns.
Med. Lett. Drugs Ther. 18, 17 (1976)

Klein, M.F., Beall, J.R.

Griseofulvin: a teratogenic study.
Science 175, 1483 (1972)

Koenig, E., Berthold, K., Hienz, H.A., Brittinger, G.

Griseofulvin and chronic granulocytic leucaemia.
Helv. Med. Acta 35, 103 (1969)

Lastnick, G.

Letter: Psychotic symptoms with griseofulvin.
J.A.M.A. 229, 1420 (1974)

Lin, C.C., Magat, J., Chang, R., McGlotten, J., Symchowicz, S.

Absorption, metabolism and excretion of ¹⁴C-Griseofulvin
in man.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 187, 415 (1973)

Lochhead, A.C., Dagg, J.H., Goldberg, A.

Experimental griseofulvin porphyria in adult and foetal mice.
Br. J. Dermatol. 79, 96 (1967)

Medansky, R.S.

Single daily dosage of griseofulvin in fungus diseases.
Ill. Med. J. 134, 765 (1968)

Meinhof, W.

Ergebnisse der langfristigen Behandlung von Nagelmykosen
mit Griseofulvin.
Z. Haut- und Geschlkrhthn. 38, 399 (1965)

Meinhof, W.

Therapie der Onychomykosen.
Akt. Dermatol. 2, 155 (1976)

- Meyers, F.H., Jawetz, E., Goldfien, A.
Lehrbuch der Pharmakologie, 614
Griseofulvin.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1975)
- Meyler, L.
Side effects of drugs, conc.: Griseofulvin.
Excerpta Med. 5, 340 (1966)
- Mitchell, A.D., Mitchell, D.M.
Griseofulvin in the treatment of Favus.
Irish. J. Med. Sci. Sixth Series 404, 363 (1959)
- Mutschler, E.
Arzneimittelwirkungen, 3.Aufl., 435
Griseofulvin.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1975)
- Nelius, D.
Änderung der Antikoagulantientoleranz.
IV. Einfluß von Antibiotika und Sulfonamiden.
Z. Alternsforsch. 29, 61 (1974)
- Nolting, S., Fegeler, G., Plischewski, L. und K.
Behandlung der Tinea unguium und Nachuntersuchungs-
ergebnisse seit Einführung des Griseofulvins.
Mykosen 18, 11 (1975)
- Osment, L.S.
The many effects of griseofulvin.
Ala. J. Med. Sci. 6, 392 (1969)
- Paget, G.E., Walpole, A.L.
Some cytological effects of griseofulvin.
Nature 182, 1320 (1958)

Platt, D.S.

Plasma concentrations of griseofulvin in human volunteers.
Br. J. Dermatol. 83, 382 (1970)

Poehler, H., Michalski, H.

Allergisches Exanthem nach Griseofulvin.
Dermatol. Monatsschr. 158, 383 (1972)

Rellin, K.O.

Ergebnisse der Griseofulvinbehandlung von Nagelmykosen.
Dermatol. Monatsschr. 155, 885 (1969)

Rowland, M., Riegelman, S., Epstein, W.L.

Absorption kinetics of griseofulvin in man.
J. Pharm. Sci. 57, 984 (1968)

Rukavishnikova, V.M.

Monilial onychomycosis developed in the process of treatment
of rubromycosis with griseofulvin.
Vestn. Dermatol. Venerol. (7), 80 (1975)

Sabri, S., Higgins, R.F., Roberts, V.C., Cotton, L.T.,
Williams, D.I., Wilson, L.C.

A double-blind clinical trial of griseofulvin in patients with
Raynaud's Phenomen.
Postgrad. Med. J. 49, 641 (1973)

Sagatov, V.S., Sisov, L.M.

A case of toxic encephalitis during treatment with griseofulvin.
Vestn. Dermatol. Venerol. 41, 63 (1967)

Scott, F.W., Lahunta, A., Schultz, R.D., Bistner, S.I., Riis, R.C.

Teratogenesis in cats associated with griseofulvin therapy.
Teratology 11, 79 (1975)

Sehgal, V.N., Abraham, G.J.S., Malik, G.B.

Griseofulvin therapy in Lichen Planus. A double-blind controlled trial.

Br. J. Dermatol. 87, 383 (1972)

Slonitskaya, N.N., Mikhailets, G.A.

Embryotoxic and teratogenetic effect of isogriseofulvin-forte at different stages of rat embryogenesis.

Antibiotiki 18, 655 (1973)

Slonitskaya, N.N.

Teratogenetic effect of griseofulvin-forte on rat fetus.

Antibiotiki 14, 44 (1969)

Thiers, H., Moulin, G., Perrot, H.

Delayed cutaneous porphyria: acute attack after absorption of griseofulvin.

Arch. Belg. Dermatol. Syphiligr. 26, 463 (1970)

Watsky, M.S., Lynfield, Y.L.

Lupus erythematosus exacerbated by griseofulvin.

Cutis 17, 361 (1976)

Williams, D.I.

Treatment of fungus infections by griseofulvin.

Med. Press. 244, 15 (1960)

Ich danke Herrn Professor Dr. H.B. Wuermeling für die Arbeitsmöglichkeit im Institut für Rechtsmedizin, für Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des Korreferats.

Mein aufrichtiger Dank gilt der Referentin, Frau Professor Dr.Dr. M. Geldmacher - von Malinckrodt, für die Überlassung des Themas, ihre freundliche Unterstützung und große Hilfsbereitschaft. Ihre zahlreichen guten Ratschläge und ihr freundliches Entgegenkommen waren mir eine große Hilfe und verpflichten mich zu größtem Dank.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei Herrn Opitz für die Übernahme der photographischen Arbeiten sowie bei Herrn Bachmann für die Reinschrift.

Lebenslauf

Name: Rudolf Maria Heinrich M ü n c h - A b w a n d n e r,
geb. Münch.
Geboren am 22. April 1953 in Scheinfeld als erstes
von drei Kindern

Ehefrau: Ingeborg Abwandner, Ärztin

Vater: Rudolf Münch, Studiendirektor

Mutter: Lotte Münch, geb. Braun, Hausfrau

Schulbildung: 1959 Schuleintritt
1963 Übertritt ins Franz-Ludwig-Gymnasium Bamberg
1972 Abitur am Franz-Ludwig-Gymnasium Bamberg

Studium: Wintersemester 1972/73 Germanistik, Geschichte, Politik
und Sozialwissenschaften an der Universität Erlangen,
Sommersemester 1973 Beginn des Medizinstudiums an
der Freien Universität Berlin,
Wintersemester 1973/74 Wechsel an die Universität
Erlangen,
März 1976 Physikum an der Universität Erlangen,
März 1977 1. Teil des Staatsexamens an der Universität
Erlangen,
März 1979 2. Teil des Staatsexamens an der Universität
Erlangen,
April 1979 bis März 1980 Praktisches Jahr:
Chirurgie/Universität Erlangen
Frauenheilkunde und Geburtshilfe/Universität Erlangen,
Innere Medizin/Lehrkrankenhaus Bamberg

Studienabschluß: April 1980 3. Teil des Staatsexamens an der Universi-
tät Erlangen.

